Die Anwendung von Anionenaustauscherharzen bei der Regeneration der Dialysespüllösung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Jan Dyckmans

Saarbrücken

1972

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Abteilung für Dialyse und Nephrologie (Leiter: Prof. Dr. Jutzler) der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes

---

Die Anwendung von Anionenaustauscherharzen bei der Regeneration der Dialysespüllösung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

JAN DYCKMANS

geb. 3. 2. 1941 in Kaiserslautern

1971

Dekan: Prof. Dr. H. KULENKAMPFF

Referent: Prof. Dr. G.A. JUTZLER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promotionsdatum 20. 1. 1972.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. AUFGABEN UND GLIEDERUNG DER ARBEIT	1
II. DAS DIALYSEVERFAHREN	2
A. Begriff der klinischen Dialyse	2
1. Aufgabe der Dialyse	2
2. Vorgang der Dialyse	3
B. Geschichtliche Entwicklung	6
1. Haemodialyse	6
2. Peritonealdialyse	7
C. Überblick über die heutigen Dialyse-Verfahren	8
1. Die Haemodialyse	9
2. Die Peritonealdialyse	1o
3. Vergleich beider Methoden	11
III. ZIEL DER UNTERSUCHUNGEN	12
1. Das Problem der Spülflüssigkeit	12
2. Aufgabenstellung der eigenen Untersuchungen	15
IV. BESPRECHUNG DER LITERATUR	16
1. Bisherige Verwendung der Ionenaustauscher in der Medizin	16
2. Versuche mit Anionenaustauschern bei ähnlicher Problemstellung	19
V. EIGENE VERSUCHE	2o
1. Auswahl des Ionenaustauschers	2o
2. Struktur und physikochemische Eigenschaften der Ionenaustauscherharze	21
3. Versuchsanordnung	24
4. Das Verhalten von Druck und Durchflußgeschwindigkeit	25
5. Austauschversuche	3o
A. Methodik	3o
a) Beladungsformen und ihre Herstellung	3o

Seite

b) Die Prüflösung 33

c) Sonstige Versuchsbedingungen 34

d) Probenentnahme 35

e) Bestimmungsmethoden 35

B. Die Phosphatelimination 36

a) Theoretische Überlegungen 36

b) Beschreibung der Versuche und ihrer Ergebnisse 38

c) Beurteilung der Ergebnisse 4o

C. Austausch von HCO_3^- und Cl^- 44

a) Theoretische Überlegungen 44

b) Vorbeladung und HCO_3^--Abgabe 45

c) Niveaueinstellung 47

d) Veränderung der Versuchsbedingungen 49

e) Versuche mit anderen Prüflösungen 5o

f) Vereinfachtes Verfahren zur Regeneration und Herstellung der Mischform 53

D. Das Verhalten des pH-Wertes in der Prüflösung 55

6. Prüfung der Harnstoffadsorption 57

7. Modellversuch 57

a) Aufbau und Durchführung 57

b) Ergebnisse 6o

VI. ERÖRTERUNG 62

1. Zusammenfassung der Ergebnisse 62

2. Vergleich der gefundenen Ergebnisse mit Literaturangaben 63

3. Die Bedeutung der Untersuchung für die klinischen Dialyseverfahren 65

VII. ZUSAMMENFASSUNG 66

VIII. ANHANG 68

IX. LITERATUR 79

I. AUFGABE UND GLIEDERUNG DER ARBEIT

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es zu prüfen, ob und inwieweit sich Ionenaustauscher dazu eignen, zusammen mit anderen Systemen die Dialysespülflüssigkeit zu regenerieren. Die Arbeit steht damit in Zusammenhang mit umfassenderen Untersuchungen über die Möglichkeiten der Regeneration der Spülflüssigkeit und damit der Vereinfachung der Technik des klinischen Dialyseverfahrens: Es wird ein Dialysesystem angestrebt, das mit einer kleinen Spüllösungsmenge arbeitet, und in dem die verbrauchte Spülflüssigkeit ständig regeneriert und dem System erneut zugeführt wird.

In Teil II werden die klinischen Dialyseverfahren und ihre physikochemischen Grundlagen dargestellt.

In Teil III wird auf das Problem der Spüllösung eingegangen und die sich für diese Arbeit ergebende spezielle Fragestellung dargelegt.

In Teil IV wird über die bisherige Anwendung von Ionenaustauschern in der Klinik berichtet und Untersuchungen ähnlicher Zielsetzung werden besprochen.

In Teil V sind die eigenen Versuche zu den einzelnen Fragestellungen mit Methodik und Ergebnis dargestellt.

Die Ergebnisse werden in Teil VI erörtert.

Teil VII enthält eine Zusammenfassung der Aufgabenstellung dieser Arbeit, der angestellten Untersuchungen und der sich daraus ergebenden Folgerungen.

II. DAS DIALYSEVERFAHREN

A. Begriff der klinischen Dialyse

1. Aufgabe der Dialyse

Als Behandlungsverfahren hat die Dialyse den vorübergehenden oder terminalen Funktionsausfall der Nieren eines Patienten zu überbrücken bzw. zu ersetzen. Dabei stellen sich folgende Aufgaben:

a) Es müssen dem Organismus des Kranken unerwünschte, dialysierbare Stoffe entzogen werden.

b) Es müssen Veränderungen im Elektrolyt- und Säurehaushalt korrigiert werden.

c) Es muß bei bestehender Überwässerung dem Organismus zur Normalisierung des Hydratationszustandes eine entsprechende Flüssigkeitsmenge entzogen werden.

2. Vorgang der Dialyse

Dialyse ist eine selektive Diffusion, d.h. Diffusion durch eine semipermeable Membran. Eine solche Membran läßt nur Stoffe bis zu einer bestimmten Molekülgröße diffundieren. Bei dem klinischen Dialyseverfahren kommt es durch eine semipermeable Membran zum Stoffaustausch zwischen dem Blut und einer Spülflüssigkeit. Besteht nun für einen bestimmten Stoff, dessen Moleküle die semipermeable Membran passieren können, auf beiden Seiten der Membran die gleiche Konzentration, so diffundieren pro Zeiteinheit in beide Richtungen gleich viele Moleküle. Es kommt dabei zu keiner Konzentrationsänderung. Besteht jedoch zwischen beiden Seiten eine Konzentrations-

differenz, so überwiegt die Diffusion in Richtung der niedereren Konzentration und es findet solange ein Stofftransport statt, bis die Konzentrationen ausgeglichen sind.

Die Menge des pro Zeiteinheit transportierten Stoffes ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig:

a) Von der Substanz, d.h. ihrer Konzentration und Molekulargröße und ihren sonstigen physikochemischen Molekulareigenschaften.

b) Von der Membran, d.h. der Größe ihrer Oberfläche, ihrer Porengröße und anderen physiko-chemischen Membraneigenschaften.

c) Von der Temperatur, bei der sich der Vorgang der Dialyse abspielt.

Die der Dialyse von der Klinik gestellten Aufgaben werden auf folgende Weise bewältigt:

ad a) Gemäß dem Diffusionsgefälle für harnpflichtige Substanzen diffundieren diese vom Blut in die Spülflüssigkeit. Dabei ist der Stofftransport

durch Diffusion um so stärker, je größer der Konzentrationsgradient ist.

ad b) Die Elektrolytkonzentrationen in der Spülflüssigkeit entsprechen der normalen Zusammensetzung des Blutes. Es kommt daher zu keinen Veränderungen, wenn die Serumelektrolytkonzentrationen normal sind. Sind sie jedoch erhöht oder erniedrigt, so gleichen sie sich bei der Dialyse der Spüllösung an.

ad c) Den Flüssigkeitsentzug kann man auf zwei Wegen erreichen:

a) Bei Verwendung einer hyperosmolaren Spülflüssigkeit wird zum Ausgleich des osmotischen Druckgefälles vermehrt Wasser in Richtung Spülflüssigkeit die Membran passieren. Zur Herstellung des osmotischen Druckes muß man Substanzen verwenden, die die Membran langsamer als Wasser passieren.

b) Durch erhöhten hydrostatischen Druck im blutführenden System oder durch Unterdruck im Spüllösungssystem entsteht ein Druckgefälle vom Blut zur Spüllösung. Hierdurch

kommt es zur Ultrafiltration durch die Membran.

B. Geschichtliche Entwicklung

1. Haemodialyse

Erste Versuche zur Haemodialyse führten ABEL, ROWNTREE und TURNER (2) 1913 durch. Sie ließen in Tierversuchen mit Hirudin ungerinnbar gemachtes Blut durch Kollodiumröhrchen strömen, die von einer o,6 % Kochsalzlösung umspült wurden. Unabhängig davon beschäftigte sich HAAS (19, 2o) seit 1915 mit der Dialyse und er verwendete 1923 eine ähnliche Apparatur mit Kollodium bei einem Behandlungsversuch am Menschen. LIM und NECHELES (3o) ersetzten 1926 das toxische Hirudin durch Heparin. 1923 stellte NECHELES (39) eine Dialysemembran aus Goldschlägerhaut her. Einen Fortschritt hierin brachte THALHIMER (46), als er 1938 Cellophan als künstliche, semipermeable Membran einführte. Durch all diese Vorversuche war es KOLFF und BERG (29) 1943 möglich, den

ersten klinisch brauchbaren Haemodialysator zu bauen und am Menschen anzuwenden.

In den folgenden Jahren wurden dann in den verschiedenen Ländern Haemodialysatoren entwickelt, so in Schweden von ALWALL (3, 4) 1946, von MURRAY und Mitarbeitern (37) 1947 in Kanada, 1948 von SKEGGS und LEONHARD (43) in USA und ebenfalls 1948 von MOELLER (34) in Deutschland. In der Folgezeit wurden zahlreiche Modelle entwickelt, die aber alle auf dem gleichen Prinzip beruhen.

2. Peritonealdialyse

Als erster nahm WEGENER (48) 1877 Peritonealspülungen am Kaninchen vor, um die Körpertemperatur zu beeinflussen. 1894 untersuchten dann STARLING und TUBBY (45) die Wirkungen von hypo-, hyper- und isotonen Lösungen in der Peritoneal- und Pleurahöhle. Dadurch angeregt stellten PUTNAM (4o) im Jahre 1922 tierexperimentelle Versuche über die Brauchbarkeit des Peritoneums als Dialysemembran an. Unabhängig davon hatte GANTER (18) den Gedanken, eine natürliche,

körpereigene Membran als Dialysemembran zu verwenden und führte 1918 die erste Pleuradialyse durch. 1922 machte er dann die ersten Peritonealdialysen, zuerst an uraemischen Kaninchen und Meerschweinchen, später auch am Menschen.
Von den ersten klinischen Erfahrungen mit dieser Methode berichten HEUSSER und WERDER (22) 1927. Gute klinische Erfolge gab es erst nach 1946, nachdem ABBOT und SHEA (1) und FRANK und SELIGMAN (15, 16) die Peritonealdialyse neu einführten. Doch konnte sich die Peritonealdialyse gegen die Haemodialyse nicht durchsetzen; sie hat erst Bedeutung gewonnen, seit MAXWELL und DOOLAN (14, 31) die Methode vereinfachten und die Industrie Kunststoffkatheter und standardisierte Spüllösungen liefert.

C. Überblick über die heutigen Dialyse-Verfahren

Alle klinischen Dialyseverfahren beruhen auf den physikalischen Vorgängen der Dialyse, Osmose und Ultrafiltration. Es werden heute vor allem zwei Methoden angewandt, die sich technisch grundsätzlich

unterscheiden. In dem einen Fall ist die verwendete semipermeable Membran künstlich und körperfremd, im anderen Fall ist sie natürlich und körpereigen.

1. Die Haemodialyse

Als künstliche semipermeable Membran dient heute fast ausschließlich Cellophan, das im geweichten Zustand eine Porengröße von 3o - 4o A^{o} aufweist. Durch diese Poren können niedermolekulare Substanzen wie Elektrolyte, Wasser, Glukose und Eiweißabbauprodukte bis zur Größe von Polypeptiden passieren. Nicht durchgängig sind diese Membranporen für größere Moleküle wie die der Proteine, auch nicht für Bakterien und Viren und die korpuskulären Elemente des Blutes.

Die dünnen Cellophanmembranen werden als Folien oder Schläuche in dem Haemodialysator aufgespannt. Auf der einen Seite der Membran bzw. im Schlauch zirkuliert das Blut, auf der anderen Seite bzw. außen am Schlauch fließt die Spülflüssigkeit. Das Blut strömt aus einer Arterie oder Vene - meist durch eine Pumpe bewegt - in den Haemodialysator ein

und bringt somit die dialysablen Stoffe vom Blutsystem und der Extrazellularflüssigkeit des Patienten in das Schlauch- oder Foliensystem. Durch den Dialysevorgang von diesen Stoffen weitgehend befreit, fließt es dann "gereinigt" durch eine Vene in den Patientenkreislauf zurück. Dabei haben sich dann die Elektrolytkonzentrationen des Blutes denen der Spülflüssigkeit angepaßt und dem Blut ist, wenn nötig, entweder durch erhöhten osmotischen Druck der Spülflüssigkeit oder erhöhten hydrostatischen Druck des Blutes im Schlauchsystem Wasser entzogen worden. Damit das Blut im Haemodialysator nicht gerinnt, muß ihm Heparin zugesetzt werden.

2. Die Peritonealdialyse

Als körpereigene natürliche semipermeable Membranen kommen die serösen Häute wie Pleura und Peritoneum und epitheliale Strukturen wie die Darmschleimhaut in Frage.

Heute benutzt man fast nur noch das Peritoneum. Bei der Peritonealdialyse kommt es über diese, etwa 2 m^2 große Membran Peritoneum zum Stoffaustausch zwischen einer in die Peritonealhöhle eingebrachten

Spülflüssigkeit und der Körperflüssigkeit. Ein Wasserentzug läßt sich hier nur durch erhöhten osmotischen Druck der Spülflüssigkeit erzielen. Anders wie die Cellophanmembran ist das Peritoneum in gewissem Maße für Eiweißmoleküle durchlässig. Daher kommt es bei der Peritonealdialyse zu einem Eiweißverlust von 2o - 4o g je Dialysebehandlung.

3. Vergleich beider Methoden

Beide Methoden stehen gleichberechtigt nebeneinander und haben auf Grund ihrer technischen Unterschiede verschiedene Indikationen und Kontraindikationen, die sich ergänzen.

a) Die extrakorporale Haemodialyse zeigt in kürzerer Zeit einen größeren Effekt als die Peritonealdialyse. Sie ist aber apparativ und personell aufwendig, sie setzt gute Kreislaufverhältnisse voraus. Da das Blut bei der Dialyse heparinisiert werden muß, besteht immer die Gefahr einer Blutung.

b) Die Peritonealdialyse ist nicht so effektiv, aber auch viel weniger aufwendig. Sie geht jedoch mit einem gewissen Eiweißverlust einher und birgt immer die Gefahr einer Peritonitis.

(Darstellung dieses Abschnittes nach JUTZLER, 23)

III. ZIEL DER UNTERSUCHUNGEN

1. Das Problem der Spülflüssigkeit

Bei beiden beschriebenen Dialyseverfahren spielt die Spülflüssigkeit eine entscheidende Rolle. Wie oben schon angedeutet, hängt die Größe des Transportes für einen bestimmten Stoff in einem konstanten Dialysesystem von dem Konzentrationsgefälle dieser Substanz zwischen zu dialysierender Lösung und Spüllösung ab.

Diese Abhängigkeit zeigt sich auch in der Dialysegleichung von WOLF

$$D = a \cdot \frac{(A - R)}{(A - U)}$$

D = Dialysance ml/min.
a = Blutdurchfluß ml/min.
A = Konzentration beim Einfluß
R = Konzentration beim Ausfluß aus dem Dialysator
U = Konzentration in der Spülflüssigkeit

Der Begriff Dialysance ist analog dem Begriff der Clearance definiert und gibt die hypothetische Plasmamenge an, die pro Zeiteinheit von dem betreffenden Stoff völlig befreit wurde.
Dialysance ist also die pro Einheit Konzentrationsgefälle (A - U) transportierte Stoffmenge a ·(A - R).

Durch Umformung obiger Gleichung ergibt sich:

$$a \cdot (A - R) = D \cdot (A - U)$$

Es ist also die transportierte Stoffmenge a ·(A - R) direkt proportional dem Konzentrationsgefälle. Die Dialysance D ist eine für jeden Stoff bestimmte Konstante, die von dem jeweiligen Dialysesystem abhängig ist.

Um das Konzentrationsgefälle möglichst groß zu erhalten, ist man bestrebt, den vom Blut durch die Membran zur Spülflüssigkeit transportierten Stoff in einem möglichst großen Raum zu verteilen, denn für eine bestimmte Stoffmenge wird ja mit steigendem Verteilungsraum die darin enthaltene Konzentration immer kleiner. Für die klinischen Dialyseverfahren bedeutet das:

Anwendung großer Spülflüssigkeitsmengen.

Man hat dafür folgende drei Möglichkeiten:

a) Verwendung großer Spülflüssigkeitsvolumen, die bei der Dialysebehandlung nur selten ausgewechselt werden, wie z.B. in dem Haemodialysator nach KOLFF-WATSCHINGER (29), bei dem 1oo Liter Spülflüssigkeit nach je zwei Stunden erneuert werden.

b) Verwendung kleiner Spülflüssigkeitsmengen, die häufig ausgewechselt werden, z.B. bei der Peritonealdialyse werden 1 - 2 Liter Spülflüssigkeit entweder sofort nach Einlauf, oder nach einer Verweildauer bis zu je 3o Minuten erneuert.

c) Einmalige Passage der Spülflüssigkeit an der Dialysemembran. Dieser Methode bediente man sich früher bei der kontinuierlichen Peritonealdialyse, heute kommt sie bei verschiedenen Modellen der künstlichen Niere zur Anwendung (Single-pass).

In jedem Fall führt der Verbrauch großer Spülflüssigkeitsmengen zu einem erheblichen personellen, finanziellen und apparativen Aufwand.

Eine Beschränkung des Spülflüssigkeitsvolumens ohne Effektivitätsminderung der Dialysebehandlung ist aber nur denkbar, wenn die kleine Menge Spülflüssigkeit nach Passage der Membran regeneriert und danach erneut dem Membransystem zugeführt wird. Bei der völligen Regeneration wird in einem solchen Verfahren der Konzentrationsgradient ebenso günstig wie bei der single-pass-Methode und damit optimal gestaltet.

2. Aufgabenstellung der eigenen Untersuchungen

Im Rahmen von Untersuchungen über die Möglichkeiten zur Regeneration der Dialysespülflüssigkeit soll von der Aufgabe der Regeneration in dieser Arbeit als Teilaspekt untersucht werden, inwieweit sich Anionenaustauscherharze eignen, um die Anionen in der Spülflüssigkeit im physiologischen oder einem anderen gewünschten Konzentrationsbereich zu erhalten und inwieweit sie somit für die Regeneration der Spülflüssigkeit eingesetzt werden könnten.

IV. BESPRECHUNG DER LITERATUR

1. Bisherige Verwendung der Ionenaustauscher in der Medizin

Ionenaustauscher wurden in der Medizin schon länger verwendet. So gab man z.B. zur Oedembehandlung mit K^+, H^+ und NH_4^+ beladene Kationenaustauscher enteral, die dann nach Austausch dieser Ionen durch Na^+ den Körper wieder verließen. Heute wird ein mit Na^+ oder Ca^{++} beladener Kationenaustauscher (RESONIUM$^{(R)}$ bzw. CALCIUM-SERDOLIT$^{(R)}$) zur Kaliumelimination klinisch verwendet.

Zur Verwendung in der künstlichen Niere wurden Ionenaustauscher von vielen Autoren in Perfusionsversuchen mit Blut und Spülflüssigkeit untersucht. Der größte Teil der Autoren hat sich dabei auf Kationenaustauscher beschränkt. DE MARCHI und BRÖNNIMANN (11, 8) verwendeten AMBERLITE (IR 1oo). Weitere Versuche machten BONAMONE (7), GAGLIARDI (17) und SORRENTINO (44). Sie versuchten dabei, mit Kationenaustauschern eine Elimination von harnpflichtigen Substanzen z.B. von Harnstoff und von Ammoniak zu erreichen. KESSLER und Mitarbeiter (24) verwendeten

AMBERLITE (IR 12o). MOORE, LEHMAN und HODGES (35) machten Versuche mit DOWEX. Diesen beiden Gruppen kam es vor allem auf eine Kaliumelimination an. Nach Versuchen mit DOWEX W 5o x 8 verwendeten NEALON und Mitarbeiter AMBERLITE (2oo) zur Elimination von Ammoniak. Sie gebrauchten dabei das Harz in einer Mischform, die sie durch Vermengen von bestimmten Anteilen Harz in reiner Na^+-Form und reiner K^+-Form herstellten (38, 1o, 33, 42). Auch CHAUDRY und Mitarbeiter benützten AMBERLITE (IR 12o), aus bestimmten Anteilen verschiedener Reinformen gemischt, zur Elimination von Ammoniak (9). Bei Versuchen mit den Mischformen gelang die Elimination von Ammoniak, ohne daß sich die vorgegebenen Konzentrationen der anderen Elektrolyte deutlich änderten.

Von MUIRHED und REID wurde in solchen Versuchen der Anionenaustauscher Deacidite untersucht (36). DESI und Mitarbeiter (12) verwendeten neben DOWEX W 5o die Anionenaustauscher DOWEX 2 und IR 4 B; sie wiesen in Tierversuchen nach, daß Blut nach Passage dieser Harze stark toxisch ist.

Erste Versuche, An- und Kationenaustauscher nicht

nur zur Adsorbtion und Elimination harnpflichtiger Substanzen zu verwenden, sondern auch zur Konstanterhaltung verschiedener Ionenkonzentrationen, machten KISSACK und Mitarbeiter (26, 27, 28). Sie benutzten das Kationenaustauscherharz DOWEX 5o W x 8 und das Anionenaustauscherharz DOWEX 1 x 8. Durch Beladen des Harzes mit verschiedenen austauschbaren Gegenionen versuchten sie, eine völlige Elimination dieser Ionen aus der Spülflüssigkeit zu vermeiden und damit der physiologischen Elektrolytzusammensetzung Rechnung zu tragen. Durch vorheriges Waschen des Anionenaustauschers, der in der Cl^--Form vorliegt, mit bestimmten Bikarbonatlösungen, erhöhten sie die HCO_3^--Konzentration im perfundierenden Blut und versuchten so, den pH-Wert des Blutes zu regulieren.

KIMOTO (25) verwendet bei der Behandlung des Coma hepaticum Kationenaustauscher zur NH_4^--Elimination und Anionenaustauscher zur pH-Regulation. Auch RICHTERING und WOLF (41, 49) wenden beim Coma hepaticum Ionenaustauscher an.

VECHIETTI (47) hat das Zusetzen von Ionenaustauschern zur Dialysespülflüssigkeit vorgeschlagen, um das

Volumen der Spülflüssigkeit herabzusetzen. ZINSSER und COHEN (5o) machten entsprechende Versuche. Mc CAUGHAN (32) ließ zum ersten Mal die Spüllösung bei der Haemodialyse durch einen Na^+ beladenen Ionenaustauscher fließen und erzielte damit eine gute K^+-Elimination. BERKOWITZ und BLUEMLE (5, 6) stellten Versuche mit Ionenaustauschermembranen an, kamen aber zu keinem positiven Ergebnis.

2. Versuche mit Anionenaustauschern bei ähnlicher Problemstellung

Nur wenige Autoren, die sich mit Ionenaustauschern beschäftigten, untersuchten auch die Anionenaustauscher.
Die meisten suchten, die perfundierte Flüssigkeit nur von einzelnen Ionen, z.B. Kalium oder Ammoniak zu befreien. Die Konzentration der anderen Ionen, insbesondere der Anionen blieb dabei unberücksichtigt. Für unsere spezielle Aufgabenstellung sind deshalb nur die Versuche von KISSACK und Mitarbeitern (26, 27, 28) von Bedeutung. Die Autoren untersuchten in Perfusionsversuchen DOWEX-Anionenaustauscher, die mit verschiedenen Anteilen Cl^-- und HCO_3^--Ionen be-

laden waren. Sie beobachteten dabei Änderungen der Chlor-, Bikarbonat- und Phosphatkonzentration und des pH-Wertes in der perfundierenden Lösung. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß durch steigende Beladung des Harzes mit Bikarbonationen, deren Konzentration in der perfundierenden Lösung auf Kosten der Chlorionen erhöht werden kann und daß dabei gleichzeitig der pH-Wert der Lösung ansteigt. Angaben über Kapazität und Verlauf der Konzentrationsänderungen werden nicht gemacht.

V. EIGENE VERSUCHE

1. Auswahl des Ionenaustauschers

Es werden im Handel verschiedene Sorten Ionenaustauscher angeboten, die auf verschiedenen Grundstoffen aufgebaut sind. Das Grundgerüst der Ionenaustauscher kann aus Zellulose oder anderen organischen Substanzen oder aber aus Kunstharz bestehen.

Bei unserer Fragestellung lassen sich nur Ionenaus-

tauscher verwenden, die in Säulen oder Patronen eingebracht, von einer wässrigen Lösung mit genügend großer Geschwindigkeit perfundiert werden können. Die Perfundierbarkeit des Ionenaustauschers hängt aber wesentlich von seinem Grundgerüst ab.

Nach Angaben von FLOSS und CARIUS (Mitglieder unserer Arbeitsgruppe), die sich mit Kationenaustauschern beschäftigten, haben sich Austauscher auf Zellulosebasis und RESONIUM$^{(R)}$ in Perfusionsversuchen als ungeeignet erwiesen.

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden deshalb auf Kunstharzgerüst basierende Ionenaustauscher benutzt, wie sie auch von KISSACK und Mitarbeitern verwendet wurden.

2. Struktur und physikochemische Eigenschaften der Ionenaustauschharze

Die hier untersuchten Anionenaustauscher haben die Bezeichnung DOWEX 1 und DOWEX 2. Hersteller dieser Ionenaustauschharze ist die Firma DOW CHEMICAL COMP. Michigan, USA (Lieferfirma: SERVA-ENTWICKLUNGSLABOR Heidelberg).

Es sind stark basische Polystyrolharze, die mit Divinylbenzol vernetzt sind und als kugelförmiges Granulat vorliegen. Die Wirkgruppe sitzt an einer quarternären Benzylammoniumbase, wobei der Stickstoff über eine Methylengruppe an den Kern gebunden ist. Während nun DOWEX 1 am Stickstoff noch drei Methylgruppen hat, trägt der Stickstoff bei DOWEX 2 zwei Methylgruppen und eine Hydroxymethylgruppe. Diese Wirkgruppen stellen das Festion dar, an das sich zur Wahrung der Elektronenneutralität ein austauschbares Gegenion anlagert. Da das Festion ein Kation ist, muß das Gegenion ein Anion sein (Formel siehe Anlage 2 a).
(Darstellung dieses Abschnittes nach HELFRICH, 21)

Die Polystyrolketten der Harze sind durch ein polymerisiertes Divinylbenzol untereinander vernetzt. Der Grad der Vernetzung ist abhängig von der Menge des einpolymerisierten Divinylbenzols und wird angegeben in Prozent Divinylbenzol, die zur Herstellung des Harzes verwendet wurden. Die Prozentzahl ist bei der Bezeichnung des Harzes durch vorangestelltes x gekennzeichnet.

Die molekulare Porenstruktur und damit gleichzeitig auch die Quellbarkeit des Harzes nimmt mit zunehmendem Vernetzungsgrad ab. Dadurch ist bei hochvernetzten Harzen, die nur wenig quellen und daher nur wenig Feuchtigkeit aufnehmen können, die Volumenkapazität (ausgedrückt in mval austauschbarer Gegenionen pro ml Harz) größer, die Gewichtskapazität (ausgedrückt in mval pro g Trockenharz) dagegen kleiner als bei niedrig vernetzten Harzen.

Die Selektivität, das heißt der bevorzugte Austausch bestimmter Ionen, nimmt mit steigendem Vernetzungsgrad zu. Möglicherweise ist die mit steigender Vernetzung abnehmende Porengröße hierbei von Bedeutung, da dann ja die größeren Ionen daran gehindert werden, in das Harz einzudiffundieren.

Das Kunstharz wird bei der Herstellung zur Polymerisierung emulgiert. Es entstehen dabei je nach Grad der Emulgierung Kugeln verschiedener Größe. Diese Korngröße wird bei den Harzen in US-Siebnormen als mesh-Zahl angegeben. Für die Umrechnung in mm Durchmesser gilt die Näherungsformel:

$$\text{mm } \varnothing = \frac{16}{\text{mesh}}$$

Es ergeben sich für die verwendeten Harze Korngrößen folgender Maße:

mesh-Zahl	=	mm Ø
2o - 5o		o,85 - o,29
5o - 1oo		o,29 - o,15
1oo - 2oo		o,15 - o,o8
2oo - 4oo		o,o8 - o,o4

(Darstellung dieses Abschnittes nach DORFNER, 13)

3. Versuchsanordnung

Die Perfusion der Harze erfolgt in einer Glassäule. Die Glassäule besteht aus einem Glaszylinder von 41,6 mm Innendurchmesser, der an beiden Enden konisch zuläuft und am unteren Ende durch eine G_1-Fritte verschlossen ist. Der Rauminhalt der Säule ist 46o cm^3. Die Säule ist von einem weiteren Glaszylinder mit einem Außendurchmesser von 6o mm umgeben. In dem dadurch gebildeten Mantel kann über einen Zu- und Ablaufstutzen eine temperierte Flüssigkeit zirkulieren, die die Säule thermostatisiert.

Von einem Vorratsgefäß aus wird die Prüflösung, die vorher auf die gewünschte Temperatur gebracht wurde, durch die Harzsäulen gepumpt, die dadurch in Richtung der Schwerkraft von oben nach unten durchströmt werden. In einigen Fällen wird die Säule auch in umgekehrter Strömungsrichtung, also von unten nach oben durchströmt.
Als Pumpe dient eine Sigma-Motorpumpe mit variabler Schlagfrequenz, mit der man ein beliebiges Schlagvolumen einstellen kann.
Ein zwischen Pumpe und Säule geschaltetes Manometer gestattet, den jeweils zur Perfusion nötigen Druck abzulesen. Der Druck wird in einem Bereich von o,o5 - 1,oo in kg/cm^2 angegeben.

4. Das Verhalten von Druck und Durchflußgeschwindigkeit

Es muß zunächst untersucht werden, ob sich die Harzsäulen mit hinreichender Durchflußgeschwindigkeit durchströmen lassen, ohne daß dabei zu hohe Drucke entstehen und ob die verschiedenen untersuchten Harzsorten sich in dieser Hinsicht unterschiedlich verhalten.

Im Rahmen der Austauschversuche mit der oben angegebenen Versuchsanordnung wird eine konstante Durchflußgeschwindigkeit von 1oo ml/min. eingestellt bzw. in einigen Versuchen auch 5o und 3o ml/min. Der jeweils aufzuwendende Perfusionsdruck wird dann am Manometer abgelesen.

Es ist anzunehmen, daß der Perfusionsdruck von der Korngröße abhängig ist, da ja das Harz aus kleineren Körnern dichter gepackt ist und daher einen größeren Widerstand entgegensetzt. In der folgenden Tabelle sind die Perfusionsdrucke angegeben, die sich bei den verschiedenen mesh-Zahlen ergeben. Die Drucke sind angegeben in kg/cm^2 und beziehen sich auf die Perfusion einer mit 1oo g Harz gefüllten Säule bei einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1oo ml/min.

Tabelle 1:

Druck in kg/cm^2 bei Perfusion einer Säule mit 1oo g Harz verschiedener mesh-Zahl mit 1oo ml/min.

mesh-Zahl	Zahl der Messungen	Perfusionsdruck Mittelwert	Schwankungsbreite
2o - 5o	11	o,o9	o,o5 - o,17
5o - 1oo	7	o,17	o,14 - o,25
1oo - 2oo	2	o,15	o,15 - o,15
2oo - 4oo	5	o,44	o,35 - o,5o

Die Schwankungsbreite der Perfusionsdrucke ist sehr groß; die Mittelwerte steigen nicht wie erwartet mit wachsender mesh-Zahl gleichmäßig an. Im Verlauf anderer Messungen zeigt sich, daß der Widerstand der Glasfritten in den Säulen sich im Laufe der Versuche ändert. Das läßt sich so erklären:
Die Harze, vor allem die mit kleinen Korngrößen, enthalten in geringen Mengen auch Harzpartikel, die so klein sind, daß sie bei der Perfusion des Harzes in die Glasfritte eingeschwemmt werden und diese ver-

stopfen. So wird bei der erstmaligen Verwendung von Harz mit der mesh-Zahl 2oo - 4oo eine Perfusionsgeschwindigkeit von 1oo ml/min. nicht erreicht, selbst nicht bei einem Druck von mehr als 1 kg/cm^2. Die Perfusionsgeschwindigkeit mußte bei diesen Versuchen auf 5o oder sogar 3o ml/min. gesenkt werden. Nach Durchspülen und Durchblasen sind die Fritten wieder gut durchgängig; trotzdem kann bei den verschiedenen Versuchen nicht mehr der gleiche Frittenwiderstand vorausgesetzt werden.

Theoretisch ist auch eine Abhängigkeit des Widerstandes von dem Vernetzungsgrad möglich. Die von der Firma angegebenen "nominellen" mesh-Zahlen beziehen sich auf das zur Herstellung der Austauscher verwendete Polystyrolkorn. Die "effektive" Korngröße des gebrauchsfertigen, gequollenen Harzes ist größer und zwar je nach Vernetzungsgrad; wie oben erwähnt, können niedrig vernetzte Harze stärker quellen als hochvernetzte. Die Abweichung der in der Tabelle in Anlage 3 mit angegebenen "effektiven" Korngröße (Angaben der Lieferfirma) von der "nominellen" Korngröße ist jedoch so gering, daß sich eine daraus resultierende Widerstandsänderung mit unserer Versuchs-

anordnung nicht erfassen läßt.

Es lassen sich also alle untersuchten Harze, zumindestens nach mehrmaligem Gebrauch, genügend gut in einer Säule durchströmen. Die Harze mit kleiner mesh-Zahl, also mit großer Korngröße, haben den geringsten Strömungswiderstand. So liegen z.B. bei dem Harz DOWEX 2 X 4, das nur in der mesh-Größe 2o - 5o geliefert wird, die Drucke bei Verwendung sauberer Glasfritten konstant unter o,o5 kg/cm^2.

Da sich dieses Harz auch bei den späteren Austauschversuchen als am günstigsten erwies, wird seine Durchströmbarkeit näher untersucht. Es wird dazu die Durchflußgeschwindigkeit in ml/min. bei verschieden konstanten Drucken gemessen. Dabei wird die Säule zuerst leer durchströmt, um den Widerstand der Glasfritte zu erfassen, dann wird die Säule mit 1oo g, dann mit 2oo g Harz gefüllt und durchströmt.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse wiedergegeben.

Tabelle 2:

Durchflußvolumina durch die leere und verschieden hoch mit Harz gefüllte Säule bei verschiedenen Drucken

Druck	o,o5	o,1o	o,15	o,2o	o,25	kg/cm^2
Fritte	136	287	39o	5oo	588	ml/min.
1oo g	128	275	394	532	565	ml/min.
2oo g	136	274	392	488	546	ml/min.

Die Tabelle zeigt, daß der Widerstand des Harzes gegenüber dem der Fritte gering ist und Unterschiede größtenteils in der Meßungenauigkeit der Apparatur untergehen.

5. Austauschversuche

A. Methodik

a) Beladungsformen und ihre Herstellung

Bei den einzelnen Versuchen werden auf den Harzen verschiedene Zusammensetzungen der Gegenionen herge-

stellt. Entweder wird das Harz in der Reinform benutzt, d.h. mit nur einer Sorte Gegenionen beladen, oder in der Mischform, d.h. mit verschiedenen Ionen zu verschiedenen Anteilen beladen. Dazu sind folgende Vorbereitungen nötig:

1. Regeneration:
   Alle austauschbaren Gegenionen werden durch Hydroxylionen ersetzt.

Zum Regenerieren werden die Harze durch Perfusion mit Natronlauge als Regeneriermittel in die reine OH^--Form gebracht. Nach Angaben der Lieferfirma werden dazu für DOWEX 1 das dreifache Harzvolumen 8 % NaOH, für DOWEX 2 das vierfache Harzvolumen 4 % NaOH gebraucht. Die Einwirkungsdauer beträgt mindestens 3o Minuten. In einem Fall wird das Harz in dieser Beladungsform für einen Versuch verwendet.

2. Herstellung der reinen Cl^--Form:
   Alle austauschbaren Gegenionen werden durch Cl^--Ionen ersetzt.

a) Die reine Cl^--Beladungsform erhält man dadurch, daß man das Harz von 8 % NaCl-Lösung langsam perfundieren läßt, bis sich mit Merck-Indikatorpapier kein pH-Unterschied mehr zwischen der in

die Säule eintretenden und aus ihr austretenden Lösung erkennen läßt.

b) In einem Fall wird im gleichen Verfahren durch Perfusion mit 8 % $NaHCO_3$-Lösung eine reine HCO_3^--Beladungsform hergestellt und im Versuch verwendet.

3. Herstellung der Mischform:

Die austauschbaren Gegenionen der reinen Cl^--Beladungsform werden zum Teil durch HCO_3^--Ionen ersetzt.

Zur Herstellung der Mischform wird der reinen Cl^--Beladungsform in der Säule 2oo ml einer HCO_3^--Lösung zugegeben und durch Schütteln gut vermischt. Die Kontaktzeit beträgt mindestens 5 Minuten. Es werden Lösungen mit folgenden Konzentrationen benutzt:

Harzmenge	%ige $NaHCO_3^-$-Lösung (2oo ml)
1oo g	o,25
1oo g	o,5o
1oo g	1,oo
1oo g	2,oo
1oo g	3,oo
2oo g	2,8o

Nach der Perfusion von Natronlauge und von NaCl und nach dem Mischen wird das Harz jeweils mit mindestens 500 ml deionisiertem Wasser durchgespült.

b) Die Prüflösung

Die Prüflösung, die bei diesen Versuchen verwendet wird, ist mit reinen Substanzen (p.a. MERCK) und deionisiertem Wasser angesetzt. Sie hat folgende Zusammensetzung:

NaCl	125	mval/l	Na^+	145	mval/l
$NaHCO_3$	10	mval/l	Cl^-	125	mval/l
Na_2HPO_4	8,4	mval/l	HCO_3^-	10	mval/l
NaH_2PO_4	1,6	mval/l	HPO_4^{--}	8,4	mval/l
Glukose	100	mg/100 ml	$H_2PO_4^-$	1,6	mval/l
			Phosphat	10,0	mval/l

Das Harz, das sich bei den Austauschversuchen mit dieser Prüflösung am geeignetsten erwiesen hat, wird auch noch mit anderen Prüflösungen untersucht. Die abweichenden Prüflösungszusammensetzungen sind bei der Beschreibung dieser Versuche angegeben.

c) Sonstige Versuchsbedingungen

Bei Versuchsbeginn muß das Harz in der Säule in einer Suspension ohne Luftblasen vorliegen, da Luftblasen, die zwischen den Harzpartikeln hängen, ungenügenden und unterschiedlichen Kontakt zwischen Harz und Perfusionsflüssigkeit erwarten lassen. Es wird deshalb bei Versuchsbeginn die Säule so hoch mit deionisiertem Wasser angefüllt, wie das Harz reicht. Eventuell bestehende Luftblasen lassen sich dann durch Schütteln der Säule entfernen. Bei Versuchen mit 2oo g Harz wird anstatt deionisierten Wassers Prüflösung zum Auffüllen verwendet, um ein zu großes Totvolumen zu vermeiden.

Die Durchflußgeschwindigkeit ist in den meisten Versuchen 1oo ml/min., bei einigen Versuchen jedoch auch 5o und 3o ml/min. Diese Abweichungen sind teils zwangsläufig, da der Frittenwiderstand keine größere Durchflußgeschwindigkeit erlaubt, teils absichtlich, um die Kontaktzeit zwischen Harz und Prüflösung zu verlängern.

d) Probenentnahme

Der aus der Säule austretenden Prüflösung werden nach bestimmten Volumeneinheiten, meist nach jeweils 1oo ml, Proben entnommen; der Rest wird in einem Gefäß gesammelt und ihm nach o,5, 1,o, 1,5, 2,5 Litern perfundierter Prüflösung ebenfalls Proben entnommen. Mit den entnommenen Proben werden folgende Bestimmungen durchgeführt:
Die Konzentrationen von Cl^- und PO_4^- werden bestimmt und der pH-Wert wird gemessen.

e) Bestimmungsmethoden

Die Chloridkonzentration wird mit dem Autoanalyzer mercurimetrisch nach eigener Methode unseres Labors bestimmt. Der Meßbereich liegt zwischen 7o - 17o mval/l. Die Meßungenauigkeit beträgt im mittleren Bereich $\pm$ 2 mval/l.

Das Phosphat wird mit dem Autoanalyzer nach der Methode Fiske und Subbarow bestimmt. Der Meßbereich liegt zwischen o,o und 25,o mg/1oo ml. Der Fehlerbereich liegt bei $\pm$ o,1 mg/1oo ml. Die Meßwerte werden

auf mval/l umgerechnet. Der Umrechnungsfaktor ist o,581, d.h. 1 mg/1oo ml ist gleich o,581 mval/l.

Die Bikarbonatkonzentration wird indirekt bestimmt aus der Summe der Kationen, abzüglich der Summe der Anionen. Als Kationen sind in der Lösung nur Na^+-Ionen anwesend. Diese werden mit dem Flammenphotometer Eppendorf nach einer automatischen Methode unseres Labors bestimmt. Die Werte werden in mval/l angegeben mit einer Meßungenauigkeit im Normalbereich von $\pm$ 2 mval/l. In die Bikarbonatbestimmung gehen die Meßfehler aller anderen Konzentrationsbestimmungen ein. Da es sich gezeigt hat, daß sich bei den Versuchen die Kationenkonzentration nicht ändert, wurde auf die Natriumbestimmung zum Teil verzichtet und die Ausgangskonzentration den Berechnungen zu Grunde gelegt.

Der pH-Wert wird potentiometrisch mit dem Radiometer Kopenhagen bestimmt. Der Fehlerbereich des Gerätes ist mit $\pm$ o,o2 angegeben.

B. Die Phosphatelimination

a) Theoretische Überlegungen

Bei der Untersuchung der Austauschvorgänge interessiert

zunächst, welches Harz die größte Austauschkapazität für Phosphationen besitzt. Die Größe der Phosphatkapazität wird bestimmt:

1. Durch die bekannte Gesamtaustauschkapazität des Harzes.
2. Von dem prozentualen Anteil der Phosphationen an der Gesamtkapazität des Harzes beim Gleichgewichtszustand zwischen Harz und Prüflösung.

Es ist also, da sich die Harze in ihrer Gesamtkapazität nicht wesentlich unterscheiden, das Harz herauszufinden, bei dem dieser prozentuale Anteil der Phosphationen am größten ist.
Der prozentuale Anteil der einzelnen Ionen wird dabei von folgenden Eigenschaften der Prüflösung und des Harzes bestimmt:

1. Das Konzentrationsverhältnis der einzelnen Ionen in der Prüflösung bestimmt das Mengenverhältnis der Ionen auf dem Harz, wenn dieses mit der Prüflösung im Gleichgewicht steht.
2. Besitzt das Harz eine Selektivität, d.h. bevorzugt es eine bestimmte Ionenart als Gegenion, so wird der Anteil des bevorzugten Ions auf dem Harz größer.

Die Selektivität des Harzes wird beeinflußt durch den Vernetzungsgrad und durch die Art des Festions.

Andere Eigenschaften des Harzes, wie der Beladungszustand vor Versuchsbeginn und die Korngröße, haben keinen Einfluß auf das sich einstellende Gleichgewicht, also auch nicht auf die Kapazität der verschiedenen Ionenarten.

b) Beschreibung der Versuche und ihrer Ergebnisse

Zur Untersuchung der Phosphataustauschkapazität werden die verschiedenen Harze in der Mischform, hergestellt mit o,25 % und o,5 % Mixlösung, verwendet, so, wie sie auch in späteren Versuchen zum Bikarbonataustausch gebraucht werden.

In Anlage 1 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt. Es sind die Phosphationenkonzentrationen in den Proben in Abhängigkeit vom Volumen perfundierter Prüflösung dargestellt. Da die Kurven für dasselbe Harz unabhängig von der Vorbeladung des Harzes identisch sind, ist jeweils nur eine eingetragen. Die Kurven für verschiedene Korngrößen des sonst gleichen Harzes

sind in einem Bild vereinigt. Die schraffierte Fläche stellt die Phosphatkapazität dar. Ferner wird die Kapazität durch Addition der bei jeder Probe eliminierten Phosphatmenge errechnet und in einer Tabelle in Anlage 3 dargestellt. In weiteren Versuchen werden DOWEX 1 X 1o 2oo - 4oo mesh und DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh in folgenden Beladungsformen untersucht:

DOWEX 1 X 1o 2oo - 4oo mesh

1. Mischform hergestellt mit 4 % Mixlösung.
2. Mischform hergestellt mit 8 % Mixlösung.

DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh

1. Reine Cl^- - Form
2. Reine OH^- - Form
3. Reine HCO_3^- - Form

} Herstellung s.Methodik

Die für DOWEX 2 X 4 sich ergebenden Kurven sind identisch mit der in Anlage 1 wiedergegebenen. Die Kurven für DOWEX 1 X 1o zeigen eine im Vergleich zu obigen Versuchen verlängerte Phosphatelimination, die abgelöst wird von einer Phase, in der das Harz Phosphat abgibt, wodurch die Phosphatkonzentration

in den Proben beträchtlich über die der Prüflösung ansteigt. Kurvenverlauf siehe Anlage 2 b.

c) Beurteilung der Ergebnisse

Es fällt zunächst auf, daß der Anstieg der Phosphatkonzentration in den Proben nach ganz unterschiedlichen Perfusionsmengen beginnt und dann verschieden steil ist. Besonders deutlich ist das bei den Versuchen mit verschiedenen Korngrößen des gleichen Harzes. Bei Versuchen mit großkörnigem Harz findet sich schon gleich nach Versuchsbeginn Phosphat in den Proben. Seine Konzentration steigt dann langsam während der gesamten Versuchsdauer an. Bei kleinen Korngrößen sind die Proben bis zur völligen Erschöpfung des Harzes ohne Phosphat, dann steigt die Kurve steil zur Ausgangskonzentration an. Kurven mittlerer Korngrößen nehmen eine Mittelstellung ein.

Dieses Verhalten erklärt sich dadurch, daß bei Harzen mit großer Korngröße der Diffusionsweg der Ionen vom Rande zum Inneren des Harzpartikels größer ist als bei kleinen Korngrößen, und es daher länger dauert, bis sich ein Gleichgewicht zwischen Harz und Prüf-

lösung einstellt. Die hierzu erforderliche Zeit ist länger als in unseren Versuchen die Passagezeit der Prüflösung durch die Harzsäule. Von Anfang an können daher der Prüflösung nicht alle Phosphationen entzogen werden. Ist dann im obersten Teil der Harzsäule das Harz abgesättigt, d.h. steht es im Gleichgewicht mit der zufließenden Prüflösung, so wird der Säulenrest und damit die Kontaktdauer der Prüflösung mit austauschfähigem Harz immer kleiner und die Phosphatkonzentration in den Proben steigt langsam an.

Bei kleinem Korn stellt sich das Gleichgewicht sehr schnell ein und es ist nur ein kleiner Teil der Harzsäule nötig, um die Prüflösung von allen Phosphationen zu befreien. Erst wenn die Harzsäule soweit abgesättigt ist, d.h. im Gleichgewicht mit der zufließenden Prüflösung steht, daß der verbleibende Teil nicht mehr zur völligen Elimination ausreicht, dann steigt die Phosphatkonzentration in den Proben an. Je kleiner dieses Reststück ist, um so schneller ist es dann auch abgesättigt, und um so steiler steigt dann die Kurve zum Konzentrationsniveau in der Prüflösung an.

Der ungewöhnliche Kurvenverlauf für DOWEX 1 X 1o 2oo - 4oo, in Anlage 2 dargestellt, bei hoher Vorbeladung mit HCO_3^- ist so zu erklären:
Es wird im Anfang neben Phosphat sehr viel Chlor vom Harz gegen Bikarbonat eingetauscht, so daß sich in den unteren Säulenabschnitten ein Gleichgewicht zwischen dem Harz und einer erniedrigten Chlorkonzentration einstellt, wobei für das Phosphat mehr Stellen frei sind, bis die nachfließende Prüflösung die Chlorkonzentration dem endgültigen Gleichgewichtszustand nähert: das zuviel aufgenommene Phosphat wird dabei in die Prüflösung abgegeben. Bei DOWEX 2 X 4 2o - 5o treten solche Erscheinungen in keiner Beladungsform auf. Das liegt daran, daß sich bei diesem Harz wegen der großen Korngröße der Austausch langsamer vollzieht.

Beim Vergleich der Kurven sieht man, daß die jeweils schraffierten Flächen verschieden groß sind, daß also die Kapazität der einzelnen Harze unterschiedlich ist. Einen besseren Vergleich der Kapazitäten erlaubt die Tabelle in Anlage 3 mit den errechneten Werten. Bei der Beurteilung der Werte sind folgende

Fehlerquellen zu berücksichtigen:

1. Unterschiedliche Konzentrationen der einzelnen Ionen in der Prüflösung beeinflussen das Ergebnis. Die in der Prüflösung gemessenen Phosphatkonzentrationen werden in der Tabelle mit aufgeführt.
2. Schwankungen im Totraumvolumen.
3. Summierung von Meßfehlern.

Unter Berücksichtigung dieser Fehlermöglichkeiten macht die Tabelle folgendes deutlich:

Es besteht ein großer Unterschied in der Kapazität der Harze DOWEX 1 und DOWEX 2. Die Kapazität von DOWEX 2 ist etwa doppelt so groß wie die von DOWEX 1. Es muß hier eine durch das Festion bedingte Selektivität für Phosphat vorliegen.

Die Vernetzung hat einen Einfluß auf die Kapazität. Das X 4 vernetzte Harz hat jeweils die größte Kapazität. Mit steigender, bei DOWEX 1 auch mit fallender Vernetzung, nimmt die Phosphatkapazität ab.

C. Austausch von HCO_3^- und Cl^-

a) Theoretische Überlegungen

Es ist nun weiterhin zu untersuchen, wie sich die HCO_3^-- und Cl^--Ionen bei dem Austauschvorgang verhalten.

Wie wir oben gesehen haben, ergibt sich für jede Harzsorte, weitgehend unabhängig von der Vorbeladung, die für dieses Harz charakteristische Kurve für die Phosphataufnahme. Ist das Harz nun in der reinen Cl^--Phase, so kann das Phosphat nur gegen Cl^- eingetauscht werden. Aber auch das Bikarbonat der Spüllösung wird vom Harz gegen Cl^- eingetauscht, so daß die Cl^--Konzentrationen in den Proben um den Betrag des erniedrigten Phosphats und Bikarbonats erhöht sind.

Je mehr nun das Harz mit HCO_3^- vorbeladen wird, um so weniger HCO_3^- kann das Harz aus der Prüflösung entnehmen und gegen Cl^- eintauschen und die Konzentration von Cl^- in den Proben steigt um so weniger an. Es kommt der Punkt, an dem die HCO_3^--Konzentration mit der auf dem Harz von vornherein im Gleich-

gewicht steht. Es kommt in diesem Fall nur noch zu einem Austausch von Phosphat- und Chlorionen. Bei noch weiter gesteigerter Vorbeladung des Harzes mit HCO_3^- wird dieses in die Prüflösung abgegeben. Es entspricht dann die Gesamtmenge von abgegebenem HCO_3^- und Cl^- der auf das Harz aufgenommenen Menge Phosphat. Endlich kommt man zu dem Punkt, an dem der Cl^--Anteil auf dem Harz dem in der Prüflösung entspricht und es wird nur Phosphat gegen Bikarbonat ausgetauscht. Jede darüber hinausgehende Bikarbonatvorbeladung ergibt nun auch einen Eintausch von Cl^- gegen Bikarbonat, so daß die Cl^--Konzentration in der Prüflösung vermindert wird und die Gesamtmenge an aufgenommenem Chlor und Phosphor der in die Prüflösung abgegebenen Bikarbonatmenge entspricht.

b) Vorbeladung und HCO_3^--Abgabe

Die Versuche mit den verschieden vorbehandelten und daher mit unterschiedlichen Anteilen von Chlor und Bikarbonat beladenen Harzen bestätigen diese theoretischen Überlegungen. In der Anlage 4 sind die Ergebnisse der Versuche mit DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh wiedergegeben.

Versuch 1

Bei Verwendung der reinen Cl^--Form wird neben Phosphat auch die Bikarbonatkonzentration erniedrigt, während die Konzentration der Chlorionen stark erhöht wird.

Versuch 2

Bei der Vorbehandlung mit einer o,25 % $NaHCO_3$-Lösung bleibt die Konzentration der Bikarbonationen annähernd konstant, und die der Chlorionen ist nur noch um den Betrag der auf der Säule verbliebenen Phosphationen erhöht.

Versuch 3

Bei Vorbeladung mit einer o,5 % $NaHCO_3$-Lösung bleibt die Konzentration der Chlorionen annähernd konstant und das Bikarbonat ist um den Betrag des eliminierten Phosphats erhöht.

Versuch 4

Bei jeder stärkeren Vorbeladung mit Bikarbonat - hier mit 1,o % Mixlösung -, wird die Chlorkonzentration in der Prüflösung zugunsten der Bikarbonatkon-

zentration erniedrigt.

Bei Versuchen mit diesem Harz ändern sich die Konzentrationen von Probe zu Probe bis zur Erschöpfung des Harzes (Anlage 5 a).

c) Niveaueinstellung

Im Gegensatz dazu ergeben die in Anlage 5 b dargestellten Versuche mit DOWEX 2 X 1o 2oo - 4oo mesh, daß sich während der ersten 5oo - 6oo ml Durchflußvolumen ein Niveau der Konzentrationen einstellt, das sich von dem der Prüflösung unterscheidet.

Für das mit 1 % Mixlösung vorbehandelte Harz liegt die

Cl^--Konzentration bei 1o8 mval/l, die
HCO_3^--Konzentration bei 37 mval/l.

Für das mit 2 % Mixlösung vorbehandelte Harz liegt die

Cl^--Konzentration bei 88 mval/l, die
HCO_3^--Konzentration bei 57 mval/l.

Damit ist erwiesen, daß durch bestimmte Vorbehandlung die Konzentrationsverhältnisse auf dem Harz so

gestaltet werden können, daß die das Harz durchströmende Prüflösung in ganz bestimmter Weise verändert wird, und die Anionenkonzentrationen innerhalb begrenzter Durchflußvolumina ein beliebiges, gewünschtes Niveau einhalten. Bei DOWEX 2 X 1o ergeben sich die gewünschten Konzentrationen in den Proben nach einer Vorbehandlung des Harzes mit einer 1 % $NaHCO_3$-Lösung.

Die an diesem Harz gefundenen Ergebnisse können bei DOWEX 2 X 4 unter den gleichen Versuchsbedingungen nicht erreicht werden, da sich bei diesem Harz auf Grund seiner Korngröße während des Versuches ein Gleichgewicht zwischen Harz und Prüflösung nicht einstellen kann, und sich daher die Konzentrationen von Probe zu Probe ändern. Es müssen daher die Versuchsbedingungen so verändert werden, daß die Kontaktzeit zwischen Harz und Prüflösung soweit verlängert wird, daß wenigstens für ein kleines Durchflußvolumen die aus der Säule ausfließende Prüflösung mit dem unteren Teil der Harzsäule im Gleichgewicht steht.

d) Veränderung der Versuchsbedingungen

Um die Kontaktzeit zwischen Harz und Prüflösung zu verlängern, werden die Versuchsbedingungen folgendermaßen umgestaltet:
Statt 1oo g werden jetzt 2oo g Harz in die Säule eingefüllt. Die Länge der Harzsäule ist damit verdoppelt. Die Durchflußgeschwindigkeit wird außerdem auf 5o ml/min. herabgesetzt. Damit hat sich die Kontaktdauer der Prüflösung mit dem Harz vervierfacht.
Das in üblicher Weise mit 2oo ml einer jetzt 2,8 % Mixlösung vorbehandelte Harz zeigt folgendes Ergebnis (Anlage 6):
Innerhalb der ersten 1ooo ml Durchflußvolumen stellen sich die Konzentrationen der Chlor- und Bikarbonationen auf ein Niveau ein, das für die

Cl^--Konzentration bei 1o7 mval/l, für die
HCO_3^--Konzentration bei 38 mval/l liegt.

Damit hat sich gezeigt, daß auch DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh, das sich in den übrigen Versuchen als das günstigste erwiesen hat, unter geeigneten Bedingungen die Konzentrationsverhältnisse der Prüf-

lösung in bestimmter, konstanter Weise verändern kann.

e) Versuche mit anderen Prüflösungen

Mit derselben Versuchsanordnung wird nun auch geprüft, ob sich diese Ergebnisse auch mit Prüflösungen anderer Zusammensetzung erreichen lassen.

Es werden folgende Prüflösungen untersucht:

Konzentrationen	Cl^-	HCO_3^-	Phosphat	mval/l
1.	125	1o	1o	(bisher verwendete Prüflösung)
2.	11o	25	1o	
3.	95	4o	1o	
4.	125	1o	2	
5.	11o	25	2	
6.	95	4o	2	

In den Abbildungen 7 a und 7 b sind die Konzentrationsverläufe in den Proben innerhalb der ersten 15oo ml Durchflußvolumen dargestellt.
Es zeigt sich hier folgendes:

1. Die Cl^--Konzentration stellt sich unabhängig von den Ausgangswerten in der Prüflösung immer im selben Bereich ein.
2. Die HCO_3^--Konzentration in den Proben ist unabhängig von der HCO_3^-- und Cl^--Konzentration der Prüflösung und stellt sich ebenfalls immer im selben Bereich ein. Sie ist aber abhängig von der Phosphatkonzentration der Prüflösung. Die Bikarbonatkonzentration in den Proben bei niederem Phosphatgehalt ist um den Betrag vermindert, um den die Phosphatkonzentration in der Prüflösung erniedrigt ist. Das Phosphat steht dann nämlich nicht zum Austausch gegen Bikarbonat zur Verfügung.
3. Bei erniedrigter Cl^--Konzentration der Prüflösung ist die Phosphataufnahme größer als bei höherer Cl^--Konzentration. Bei Versuchen mit 2 mval/l Phosphat in der Prüflösung erscheint in den ersten 1700 ml Durchflußvolumen kein Phosphat in den Proben.

In folgender Tabelle sind die sich bei den einzelnen Versuchen einstellenden Konzentrationsniveaus für Cl^- und HCO_3^- zusammengestellt:

Tabelle 3:

Die einregulierten Konzentrationsniveaus bei Perfusion des Harzes mit verschiedenen Prüflösungen

Ionenkonzentration in der Prüflösung mval/l			Konzentrationsniveau in den Proben mval/l
Phosphat			
1o	Cl^-	125	1o6 - 1o7
	HCO_3^-	1o	38 - 4o
	Cl^-	11o	1o8 - 11o
	HCO_3^-	25	37 - 38
	Cl^-	95	1o4 - 1o6
	HCO_3^-	4o	38 - 39
2	Cl^-	125	1o7 - 11o
	HCO_3^-	1o	27 - 3o
	Cl^-	11o	1o7 - 11o
	HCO_3^-	25	29 - 32
	Cl^-	95	1o4 - 1o7
	HCO_3^-	4o	3o - 32

f) Vereinfachtes Verfahren zur Regeneration und Herstellung der Mischform

Um die Regeneration des Harzes einfacher zu gestalten und um hierbei von dem konstanten Verhältnis zwischen Harzmenge einerseits, Volumen und Konzentration der zur Herstellung der Mischform nötigen Mixlösung andererseits unabhängig zu sein, wird nun versucht, das Harz zu regenerieren, indem es von einer größeren Menge Regenerierlösung perfundiert wird. Es muß nämlich möglich sein, mit einer größeren Menge einer Lösung, in der Cl^- und HCO_3^- in einem bestimmten, zu suchenden Verhältnis vorhanden ist, ein gewünschtes Verhältnis von Cl^- und HCO_3^- auf dem Harz herzustellen, wenn die Lösung durch Perfusion des Harzes mit diesem ins Gleichgewicht gebracht wird. Statt das Harz in oben beschriebener Weise zu regenerieren, werden die Harzsäulen nun mit etwa 1o ooo ml einer Regenerierlösung mit etwa 1o - 15 ml/min. Durchflußvolumen perfundiert, und danach mit deionisiertem Wasser gespült. Das so vorbereitete Harz wird nun wie bisher zu Versuchen verwendet.

In der folgenden Tabelle sind die Konzentrationen

der untersuchten Regenerierlösungen denen in der perfundierten Prüflösung gegenübergestellt. Die Konzentrationen in der Prüflösung sind Chlor 125, Bikarbonat 1o, Phosphat 1o mval/l.

Tabelle 4:

Gegenüberstellung der Konzentrationen in der Regenerierflüssigkeit und der perfundierten Prüflösung

	Konzentrationen in der Regenerierlösung mval/l		Konzentrationen in den Proben mval/l	
	Cl^-	HCO_3^-	Cl^-	HCO_3^-
1.	11o	25	117	27
2.	95	4o	11o	45
3.	1o2	33	1o8	37

Die im 3. Versuch verwendete Regenerierlösung stellt auf dem Harz eine solche Beladung her, wie sie bisher bei 2oo g Harz mit der 2,8 4 % Mixlösung erhalten wurde. Durch dieses Verfahren wird die Vor-

bereitung des Harzes für die Versuche wesentlich vereinfacht und auch von Fehlerquellen befreit, da nicht mehr mit genauen Gewichtsverhältnissen und Volumen gearbeitet werden muß.

D. Das Verhalten des pH-Wertes in der Prüflösung

Der pH-Wert der Prüflösung wird durch bestimmte Anteile von HPO_4^{--} und $H_2PO_4^-$ im Bereich von 7,4 eingestellt. Bei der Perfusion der Prüflösung durch das Harz ändert sich der pH-Wert. Da zu Beginn des Versuches alle Phosphationen vom Harz aufgenommen werden, können diese nicht mehr für den pH-Wert bestimmend sein. Der pH hängt jetzt nur noch von der Bikarbonatkonzentration ab. Das zeigt sich auch in folgender Tabelle, in der die Maximalabweichungen des pH-Wertes in der perfundierten Prüflösung bei Versuchen mit dem gleichen Harz der steigenden Bikarbonatvorbeladung, d.h. der steigenden Bikarbonatkonzentration in der perfundierten Prüflösung gegenübergestellt sind.

Tabelle 5:

Maximalabweichung des pH-Wertes in der perfundierten Lösung bei steigender Bikarbonatbeladung des Harzes.

	Mixlösung	pH-Wert in den Proben
DOWEX 2 X 4 20 - 50 mesh	Cl^--Form	6,00
	0,25 %	8,09
	0,5 %	8,14
	1,0 %	8,30
	3,0 %	8,30
	HCO_3^--Form	8,80
DOWEX 2 X 10 200-400 mesh	0,5 %	8,56
	1,0 %	8,67
	2,0 %	8,97

Es zeigt sich, daß der Entzug von HCO_3^- aus der Prüflösung durch das Harz in der reinen Cl^--Form den pH-Wert absenkt. Bei zunehmender Abgabe von HCO_3^- in die Prüflösung steigt der pH-Wert an.

6. Prüfung der Harnstoffadsorption

Zur Überprüfung von Literaturangaben (8, 27, 36) über Harnstoffadsorption der Ionenaustauscher wird DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh auf Adsorptionsfähigkeit untersucht. Dazu werden 1oo g Harz (Trockengewicht) in getrocknetem Zustand in einen Liter Harnstofflösung von 214 mg/1oo ml eingebracht und drei Stunden zur Vermeidung eines Bodensatzes gerührt. Bei dreimaliger Kontrolle der Meßwerte konnte keine Konzentrationsänderung festgestellt werden. Das Harz adsorbiert also keinen Harnstoff.

7. Modellversuch

a) Aufbau und Durchführung

Das zur Regeneration am besten geeignete Anionenaustauschharz wird zusammen mit Systemen zur Regulation der Kationenkonzentration (Kationenaustauscher) und der Osmolarität (Osmofilter) sowie zur Elimination harnpflichtiger Substanzen (Aktivkohle) in einem Modellversuch mit der Künstlichen Niere erprobt.

Der Aufbau des Versuches ist in der Anlage 8 schematisch wiedergegeben.
Als Künstliche Niere wurde der Haemodialysator III/1 nach MÖLLER verwendet (Herstellerfirma: A. Hübscher, Hamburg).

An Stelle des Patienten tritt ein auf 37° thermostatisiertes, 3o Liter enthaltendes Prüflösungsreservoir. In der Prüflösung liegen folgende Konzentrationen vor:

Harnstoff	214	mg/1oo ml	Na^+	125	mval/l
Kreatinin	1o	mg/1oo ml	K^+	1o	mval/l
Phenol	8,5	mg/1oo ml	Ca^{++}	5	mval/l
Glukose	11o	mg/1oo ml	Cl^-	123	mval/l
Osmolarität	314	mosmol/l	Phosphat	7	mval/l

Zur Konstanterhaltung des pH-Wertes und damit zur Vermeidung eines Niederschlags von Calciumionen wird die Lösung mit 5 l/min. Carbogengasgemisch (enthaltend 95 % O_2 und 5 % CO_2) durchblasen.

Als Spüllösung dienen 1o Liter einer auf 37°C thermostatisierten Lösung mit folgender Zusammensetzung:

Na^+	125	mval/l
K^+	5	mval/l
Ca^{++}	5	mval/l
Cl^-	1o2	mval/l
HCO_3^-	33	mval/l

Glukose	9o	mg/1oo ml
Osmolarität	27o	mosmol/l

Von diesen 1o Litern befinden sich 6 Liter in einem Reservoir und der Rest wird benötigt, um die Künstliche Niere und das Schlauchsystem aufzufüllen.

Die Patientenlösung zirkuliert mit Hilfe einer Sigmamotorpumpe mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 1oo ml/min. in dem normalerweise blutführenden System der künstlichen Niere im Gegenstrom zur Spüllösung. Die Spüllösung zirkuliert mit Hilfe einer zweiten Sigmamotorpumpe mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 2oo ml/min. Es werden erst Leerversuche vorgenommen, die den Dialysevorgang in diesem System ermitteln sollen. Für die Hauptversuche werden dann in den Spüllösungskreislauf neben Systemen mit Aktivkohle, Osmofilter und Kationenaustauschern 4 Säulen mit insgesamt 1ooo g Anionenaustauschharz vom Typ DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh eingeschaltet. Das Harz wurde durch Perfusion mit 4o Liter einer Regenerierlösung mit 1o2 mval Cl^- und 33 mval HCO_3^- vorbehandelt.

Dem Patientenkreislauf wie auch dem Spüllösungskreislauf werden in bestimmten zeitlichen Abständen gleichzeitig vor und hinter dem Dialysator Proben entnommen. Die Entnahmestellen sind in dem Versuchsschema eingezeichnet und wie folgt bezeichnet:

Patient Arteriell = Patientenkreislauf vor Eintritt in den Dialysator

Patient Venös = Patientenkreislauf nach Austritt aus dem Dialysator

Spüllösung Eintritt = Spüllösungskreislauf Vor Eintritt in den Dialysator

Spüllösung Austritt = Spüllösungskreislauf Nach Austritt aus dem Dialysator

Die Versuchdauer beträgt 6 Stunden. Zur Vermeidung von Verdunstungsverlusten wurden die Proben bis zur Untersuchung mit Parafilm abgedeckt.

b) Ergebnisse

In Anlage 9 sind die Ergebnisse von Vor- und Hauptversuch zum Vergleich nebeneinander gestellt. Die Bikarbonatkonzentrationen konnten in diesen Ver-

suchen wegen der Vielzahl der Fehlerquellen nicht berechnet werden. Die Ergebnisse der Modellversuche lassen sich so zusammenfassen:

Für Chlor ergibt sich sowohl im Leer- als auch im Hauptversuch ein langsamer Ausgleich der Konzentrationen in Spüllösung und Patientenkreislauf. Im Hauptversuch ist dieser Ausgleich durch die Aufnahme von Chlorionen auf die Säule verzögert.
Das Phosphat wird im Hauptversuch während der ersten eineinhalb Stunden völlig aus der Spüllösung eliminiert. Während der ganzen Versuchsdauer ist die Differenz zwischen Spüllösungsein- und -auslauf im Hauptversuch größer als im Leerversuch. Am Versuchsende erreicht die Phosphatkonzentration in der Spüllösung erst 4o % des Wertes im Leerversuch. Die Gesamtmenge des dialysierten Phosphats ist im Hauptversuch um 58 % größer als im Leerversuch. Da sich die Werte der Bikarbonatkonzentration nicht direkt ermitteln lassen, kann man nur aus dem Verhalten von Chlor und Phosphat schließen, daß sich das Bikarbonat in der Spüllösung und entsprechend auch im Patientenkreislauf erhöht.

VI. ERÖRTERUNG

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden verschiedene DOWEX Anionenaustauschharze in Perfusionsversuchen auf ihre Eignung zur Regeneration von Dialysespülflüssigkeit hin untersucht. Als Kriterium für die Brauchbarkeit galt die Aufnahmekapazität für Phosphationen.

Das Harz mit der größten Austauschkapazität für Phosphat, DOWEX 2 X 4 2o - 5o mesh, wurde durch Vorbehandlung von 2oo g Harz in der reinen Cl^--Form mit 2oo ml einer 2,8 %igen Natriumbikarbonatlösung in eine Mischphase gebracht. Bei anschließender Perfusion des Harzes mit Prüflösungen von unterschiedlichen Ionenkonzentrationen wurden in den perfundierten Lösungen die Bikarbonatkonzentration auf ein Niveau von 25 - 4o mval/l eingestellt und die Phosphationen eliminiert. Die Einregulierung erfolgt unabhängig davon, ob die Konzentration in der Prüflösung erhöht oder erniedrigt war.

Die gewünschte Einstellung des Konzentrationsniveaus

erfolgt allerdings nur in einem begrenzten Durchflußvolumen, das in Abhängigkeit von der Ausgangskonzentration zwischen 900 und 1500 ml schwankt. Die Austauschkapazität hängt davon ab, wie weit die Ionenkonzentration in der Prüflösung vom Normalwert abweicht. Bei geringen Konzentrationsunterschieden ändert sich bei der Perfusion das Beladungsverhältnis der austauschbaren Gegenionen auf dem Harz nur wenig, daher ist die Austauschkapazität gering.

2. Vergleich der gefundenen Ergebnisse mit Literaturangaben

Von anderen Autoren wurden Ionenaustauscher in reinen Beladungsformen dazu verwendet, dem Blut oder der Dialysespüllösung bestimmte Ionen möglichst vollständig zu entziehen. Die damit einhergehende Beeinflussung anderer Ionenkonzentrationen war unerwünscht und mußte ausgeglichen werden.

KISSACK, NEALON und Mitarbeiter, CHAUDRY und Mitarbeiter und SINGH versuchten durch Herstellung von

Beladungsmischformen des Ionenaustauschers die Konzentration eines bestimmten Ions zu verändern, die anderen Ionenkonzentrationen aber unbeeinflußt zu lassen. Durch diese Beladungsmischformen können sie einen unerwünschten Ionenaustausch verhindern, bestimmte Ionen werden vollständig eliminiert.

In unseren Versuchen wurde zum ersten Mal gezeigt, daß man durch Beladungsmischformen der Ionenaustauscher nicht nur erwünschte, z.B. physiologische Ionenkonzentrationen unverändert belassen kann, sondern auch pathologische Ionenkonzentrationen, seien sie erhöht oder erniedrigt, in den physiologischen Bereich einregulieren kann.

Im Gegensatz zu KISSACK halten wir nicht DOWEX 1 X 8, sondern DOWEX 2 X 4 für den geeignetsten Anionenaustauscher, da wir nicht die Veränderungen der Bikarbonatkonzentration, sondern die Kapazität der Phosphatelimination als Hauptkriterium für Harzauswahl anwendeten.

Eine Harnstoffelimination, wie sie von einigen Autoren (8, 27, 36) angegeben wird, konnten wir in unseren Untersuchungen nicht bestätigen.

3. Die Bedeutung der Untersuchung für die klinischen Dialyseverfahren

Wie die Modellversuche gezeigt haben, sind Anionenaustauscher durchaus geeignet, in einem Dialysesystem eine kleine, rezirkulierende Spüllösungsmenge hinsichtlich der Anionenkonzentrationen zu regenerieren und so einen guten Dialyseeffekt zu gewährleisten. Im Gegensatz zu unseren Versuchsbedingungen ergeben sich beim Verlauf einer Dialysebehandlung Abweichungen der Anionenkonzentrationen von den gewünschten Normalnormbereichen jedoch nur allmählich und langsam zunehmend. Je geringer aber die auftretenden Konzentrationsgradienten sind, desto geringer ist auch die Kapazität der Ionenaustauscher, diese Abweichungen zu korrigieren, da sich schon bald ein neuer Gleichgewichtszustand zwischen der Ionenverteilung auf dem Harz und in der umgebenden Flüssigkeit einstellt. Es ist daher fraglich, ob die pro Dialyse aufzuwendende Harzmenge klein genug ist, um noch einen wirtschaftlichen Vorteil gegenüber dem bisherigen Verfahren zu erbringen. Da sich dies aber nicht aus den Austauschkapazitäten errechnen läßt, die unter unseren Versuchsbedingungen ermittelt wurden, müßte dieser Frage in weiteren

Untersuchungen empirisch nachgegangen werden. Allerdings wären solche Versuche nur von theoretischem Interesse, solange die für die Regeneration der Dialysespüllösung unmittelbar wichtigere Frage nicht gelöst ist, auf welche Weise die anfallenden Mengen Harnstoff sicher aus dem Dialysat entfernt werden können (siehe Diss. KLEIN).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Grundlagen der klinischen Dialyseverfahren und ihre Entwicklung zum heutigen Stand kurz aufgezeigt. Hierbei wird besonders das Problem der Spüllösungsmenge dargestellt und daraus die Aufgabenstellung der Arbeit entwickelt. Im Rahmen einer Untersuchung zur Regeneration der Dialysespülflüssigkeit zur Entwicklung eines Dialysesystems mit kleiner Spüllösungsmenge befaßt sich die Arbeit mit folgender Aufgabe:

Können durch entsprechend vorbehandelte Anionenaustauscher Veränderungen der Anionenkonzentrationen in der Spüllösung korrigiert werden?

Die Literaturangaben über die Verwendung von Ionenaustauschern bei der Dialyse werden kurz aufgezeigt. Von besonderem Interesse sind Versuche von KISSACK und Mitarbeitern, die den Weg wiesen, Ionenaustauscher in der Mischphase zu benutzen. Diese Versuche gehen aber von einer etwas anderen Aufgabenstellung aus. Hinsichtlich der Herstellung der Mischphase sind unsere Ergebnisse mit denen

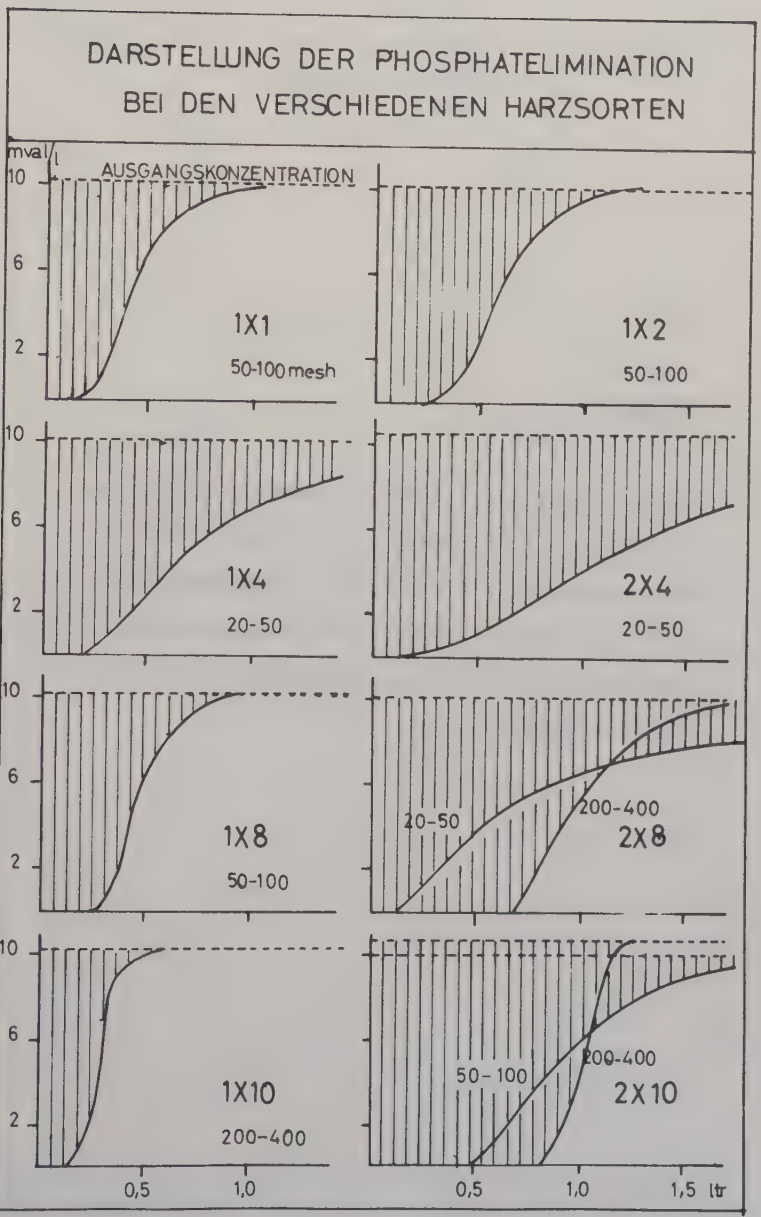
von KISSACK vergleichbar.

Im übrigen zeigen unsere Versuche, daß durch Verwendung von Anionenaustauschern in der Mischphase sowohl zu hohe, als auch zu niedrige Anionenkonzentrationen in einer Spüllösung auf das gewünschte Niveau einreguliert werden können. Von den untersuchten Harzen hat sich DOWEX 2 X 4 als am günstigsten erwiesen. Hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit sind noch quantitative Fragen zu lösen. Einstweilen bleibt noch offen, ob ein solches Verfahren der Regeneration der Dialysespüllösung eine wirtschaftliche oder technische Verbesserung mit sich bringt, wie sie angestrebt wurde.

Anlage 1

Darstellung der Phosphatelimination bei verschiedenen Harzsorten. Die Abbildungen zeigen die Phosphatkonzentrationen in den Proben nach Perfusion der Harzsäule in Abhängigkeit vom Volumen der perfundierten Prüflösung. Die schraffierte Fläche ist ein Maß für die Menge Phosphat, die aus der Prüflösung eliminiert wurde.

Anlage 1

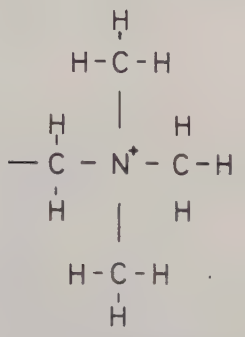

DARSTELLUNG DER PHOSPHATELIMINATION
BEI DEN VERSCHIEDENEN HARZSORTEN
mval/l
AUSGANGSKONZENTRATION
10
6
2
1X1
50-100 mesh
1X2
50-100
1X4
20-50
2X4
20-50
1X8
50-100
20-50
200-400
2X8
1X10
200-400
50-100
200-400
2X10
0,5
1,0
0,5
1,0
1,5 ltr

Anlage 2

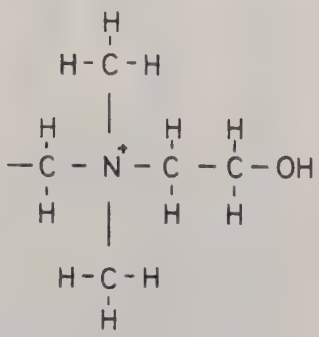
Darstellung der Konzentrationen von Phosphat und Chlor in den Proben in Abhängigkeit von der perfundierten Prüflösung. Es fällt auf, daß nach einer verlängerten Phosphatelimination aus der Prüflösung Phosphat vom Harz in diese abgegeben wird.

Anlage 2a und b

STRUKTURFORMELN DER VERWENDETEN ANIONEN-AUSTAUSCHHARZE

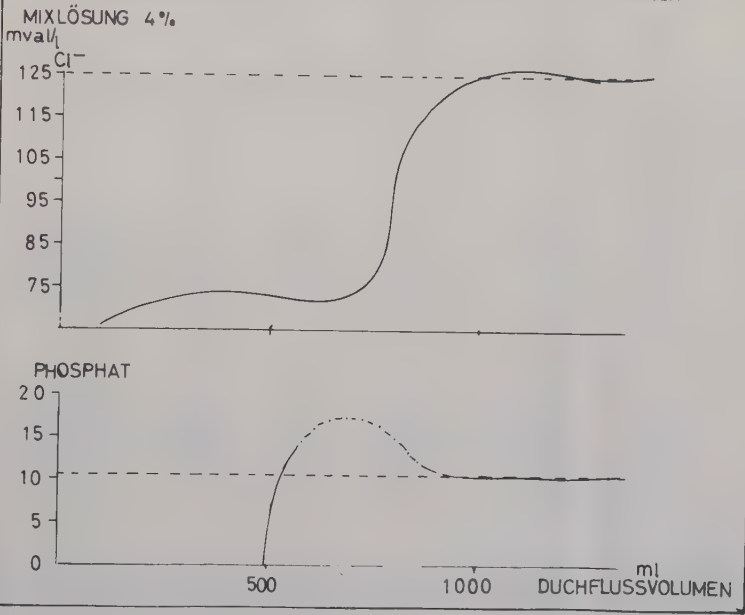


DOWEX 1



DOWEX 2

AUSTAUSCHVERSUCH MIT DOWEX 1X10 200-400 mesh



Anlage 3

Tabelle

Anionenaustauscher DOWEX 1 und DOWEX 2

Austauschkapazität für Phosphat bei verschiedenen Harzsorten in zwei Cl^--HCO_3^--Mischformen

Durchströmung von 1oo g Säulen mit Prüflösung bei Zimmertemperatur

Vernetzung	nominelle Korngröße	effektive Korngröße	Feuchtigkeitsgrad	Austauschkapazität für Phosphat/1oo g Harz Prüflösung Konzentrat	bei Mixlösung o,25 % $NaHCO_3$	Prüflösung Konzentrat	bei Mixlösung o,5 % $NaHCO_3$
	mesh	mesh	%	mval/l	mval	mval/l	mval
			DOWEX 1				
X1	5o-1oo	3o- 6o	84	1o,2	3,7	1o,1	3,8
X2	5o-1oo	35- 7o	84	11,1	6,8	1o,1	5,6
X2	2oo-4oo	12o-23o				1o,6	5,6
X4	2o- 5o	2o- 5o	62	8,4	6,2	1o,1	8,o
X4	5o-1oo	4o- 8o	62	8,8	6,2	8,8	6,9
X8	5o-1oo	4o- 8o	43	1o,3	4,5	1o,3	5,5
X8	2oo-4oo	16o-325	43	1o,2	3,<	1o,2	3,3
X1o	2oo-4oo	16o-325	38	1o,2	3,o	1o,3	3,1
X1o	2oo-4oo	16o-325	38	1o,8	2,o	1o,4	3,7
X1o	2oo-4oo	16o-325	38	1o,3	4,o		

Fortsetzung Anlage 3

Tabelle

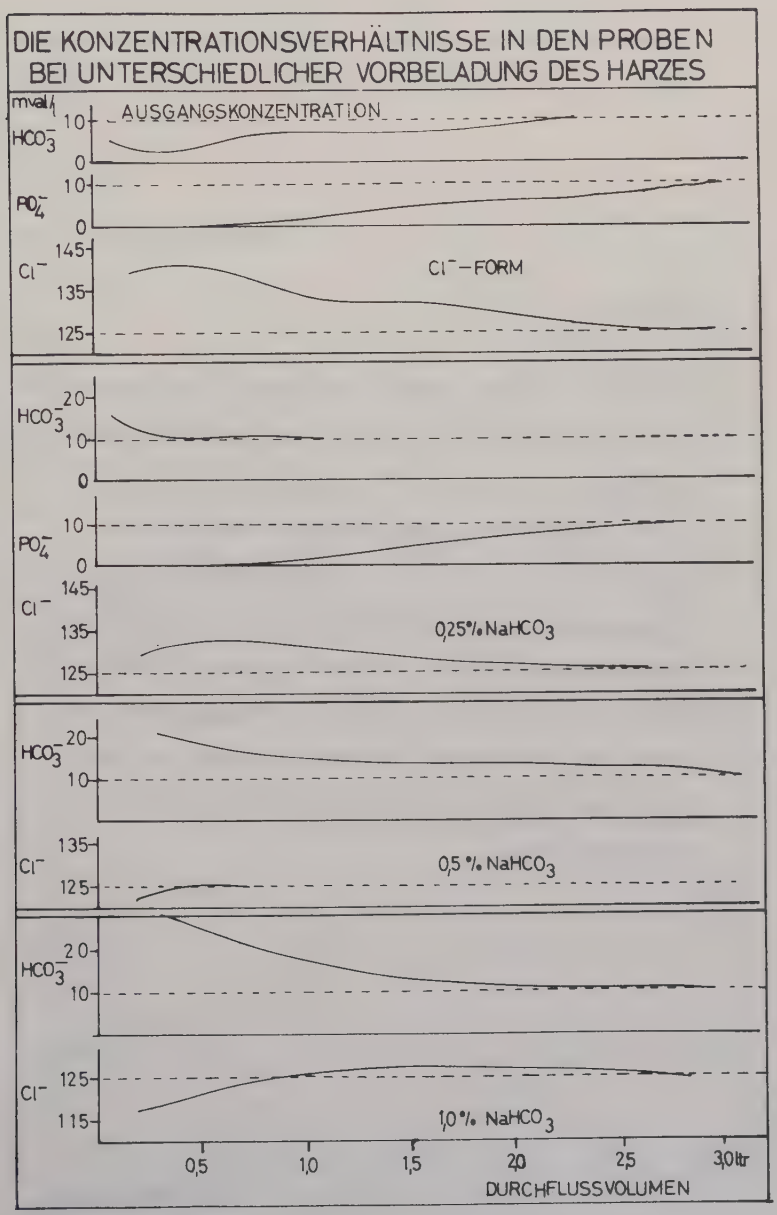
Vernetzung	nominelle Korngröße	effektive Korngröße	Feuchtigkeitsgrad	Austauschkapazität für Phosphat/100 g Harz Prüflösung Konzentrat bei Mixlösung 0,25 % $NaHCO_3$		Prüflösung Konzentrat bei Mixlösung 0,5 % $NaHCO_3$	
	mesh	mesh	%	mval/l	mval	mval/l	mval
				DOWEX 2			
X4	20- 50	20- 50	53	10,5	13,3	10,1	16,1*
				10,5	13,9		
X8	20- 50	20- 50	38	10,1	10,1		
X8	200-400	20- 50		10,0	9,8		
X10	50-100			10,1	9,8		
X10	200-400			10,5	9,6		

* Versuch bei 37°C

Anlage 4

Austauschversuch mit Dowex 2 x 4 2o - 5o mesh. Hier wurde das Harz in den unterschiedlichen Vorbeladungsformen gekennzeichnet durch den prozentualen Bikarbonatgehalt der zur Vorbeladung verwendeten Mixlösung verwendet. Es sind die Chlor-, Phosphat- und Bikarbonatkonzentrationen in den Proben nach Perfusion der Harzsäule in Abhängigkeit vom Volumen der perfundierten Prüflösung dargestellt.

Anlage 4

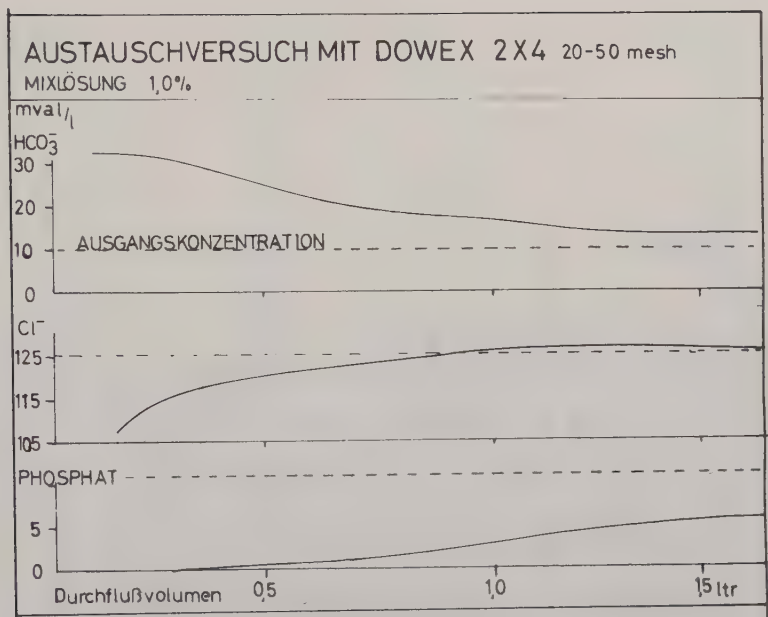

DIE KONZENTRATIONSVERHÄLTNISSE IN DEN PROBEN
BEI UNTERSCHIEDLICHER VORBELADUNG DES HARZES
mval/l
AUSGANGSKONZENTRATION
HCO_3^-
PO_4^-
Cl^-
Cl^--FORM
0,25% $NaHCO_3$
0,5 % $NaHCO_3$
1,0 % $NaHCO_3$
0,5
1,0
1,5
2,0
2,5
3,0ltr
DURCHFLUSSVOLUMEN

Anlage 5

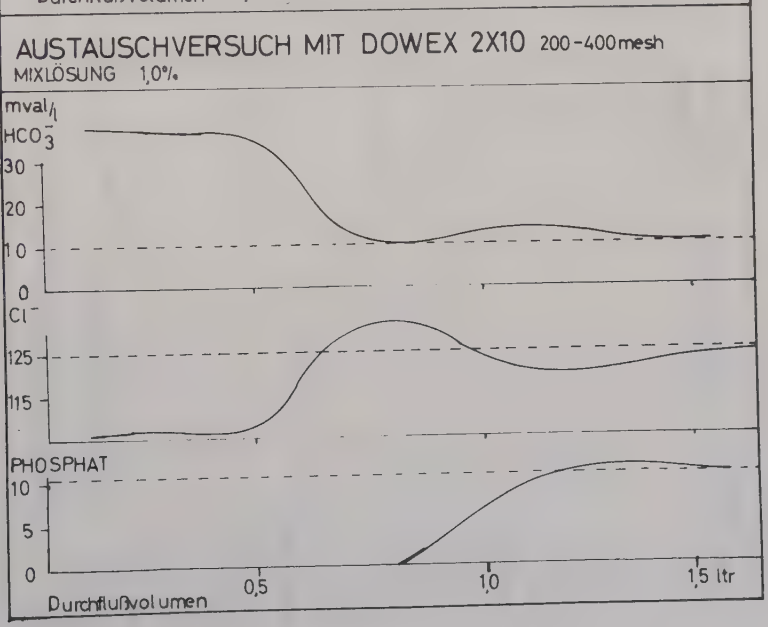
Vergleich zweier Austauschversuche mit Harzen unterschiedlicher Korngröße bei gleicher Vorbeladung. Es sind die Konzentrationen von Chlor, Bikarbonat und Phosphat dargestellt. Es fällt auf, daß sich bei der kleinen Korngröße in der perfundierten Prüflösung zunächst ein Niveau einstellt, danach gehen die Konzentrationen schnell auf die Ausgangswerte zurück. Bei der großen Korngröße kommt es von Probe zu Probe nur zu geringen Konzentrationsunterschieden.

Anlage 5

a)


AUSTAUSCHVERSUCH MIT DOWEX 2X4 20-50 mesh
MIXLÖSUNG 1,0%
mval/l
HCO3-
30
20
10
AUSGANGSKONZENTRATION
0
Cl-
125
115
105
PHOSPHAT
5
0
Durchflußvolumen
0,5
1,0
1,5 ltr

b)

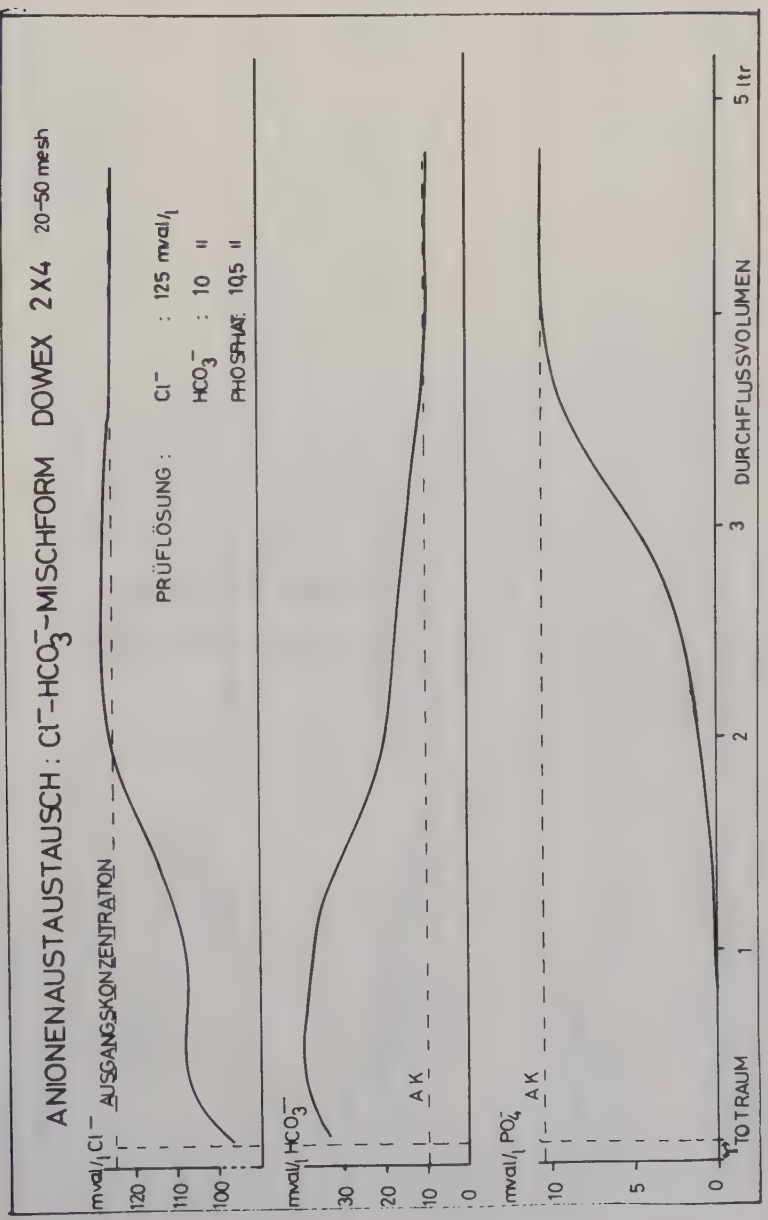

AUSTAUSCHVERSUCH MIT DOWEX 2X10 200-400mesh
MIXLÖSUNG 1,0%
mval/l
HCO3-
30
20
10
0
Cl-
125
115
PHOSPHAT
10
5
0
Durchflußvolumen
0,5
1,0
1,5 ltr

Anlage 6

Austauschversuch mit Dowex 2 x 4.

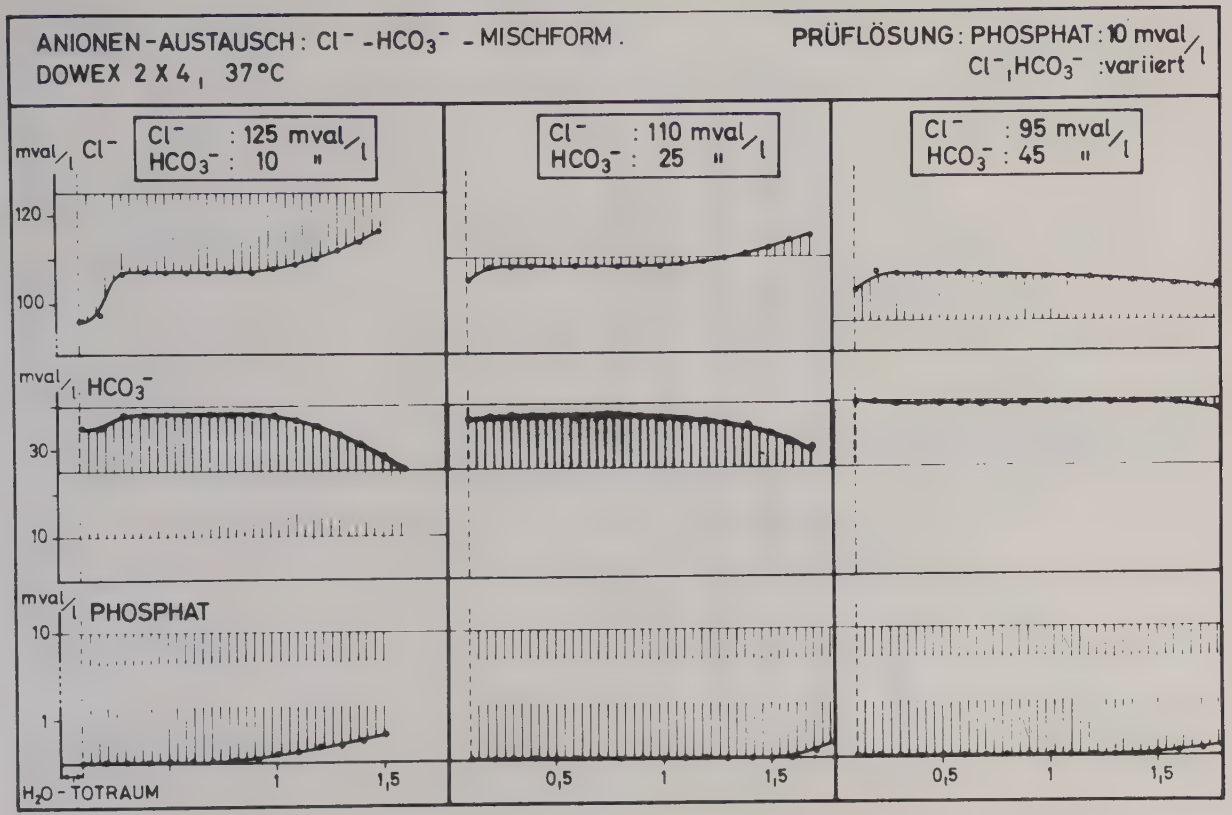
Um eine längere Kontaktzeit zwischen Harz und Prüflösung zu erhalten, wird die Säule mit 2oo g Harz beladen und die Perfusionsgeschwindigkeit auf 5o ml/min. gesenkt. Beim Auftragen der Chlor, Bikarbonat- und Phosphatkonzentrationen gegen das Perfusionsvolumen sieht man auch hier die in Anlage 5 gezeigte Niveaueinstellung.

Anlage 6


ANIONENAUSTAUSCH : Cl⁻-HCO₃⁻-MISCHFORM DOWEX 2X4 20-50 mesh
mval/l Cl⁻
AUSGANGSKONZENTRATION
120
110
100
PRÜFLÖSUNG : Cl⁻ : 125 mval/l
HCO₃⁻ : 10 "
PHOSPHAT: 10,5 "
mval/l HCO₃⁻
30
20
10
0
AK
mval/l PO₄⁻
10
5
0
AK
TOTRAUM
1
2
3
DURCHFLUSSVOLUMEN
5 ltr

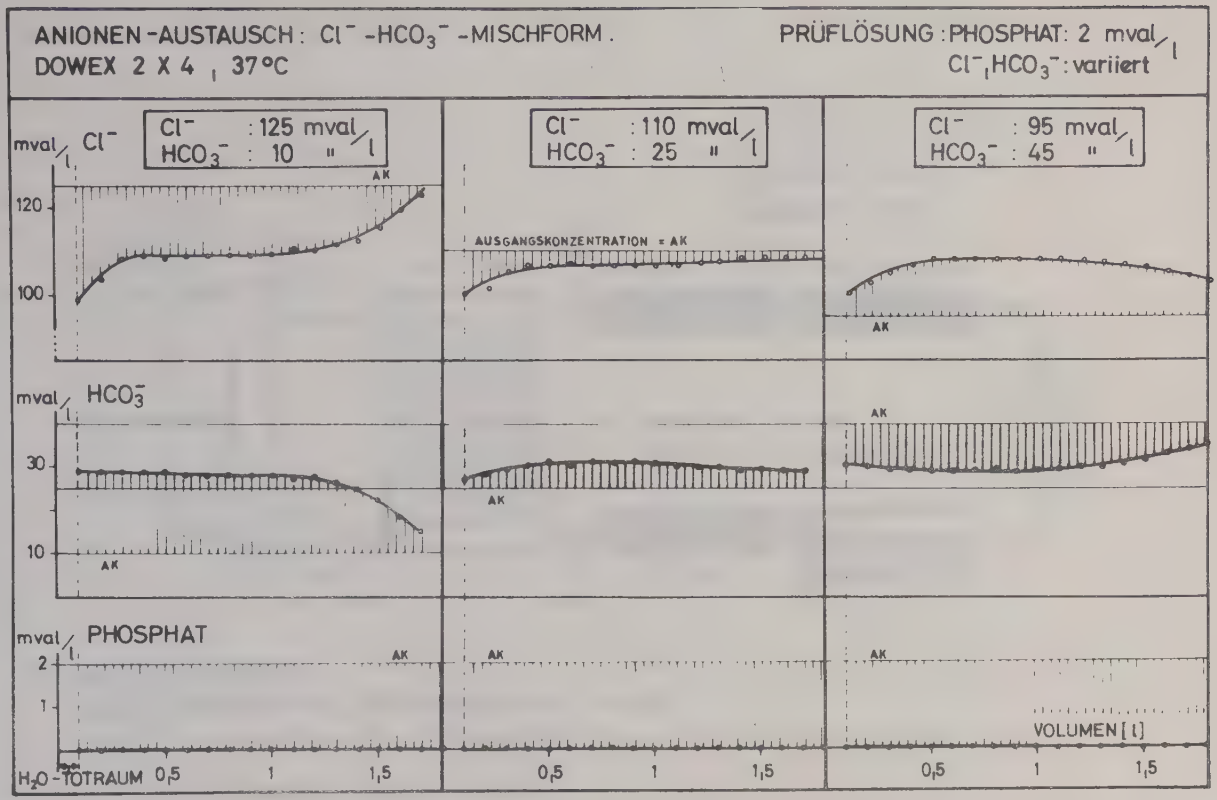
Anlage 7a

Die Kurven zeigen die Konzentrationsniveaus für Chlor, Bikarbonat und Phosphat in der perfundierten Prüflösung, bei Ausgangskonzentrationen in der Prüflösung von Phosphat 1o mval, Chlor 125, 11o, 95 mval, Bikarbonat 1o, 25 und 45 mval.

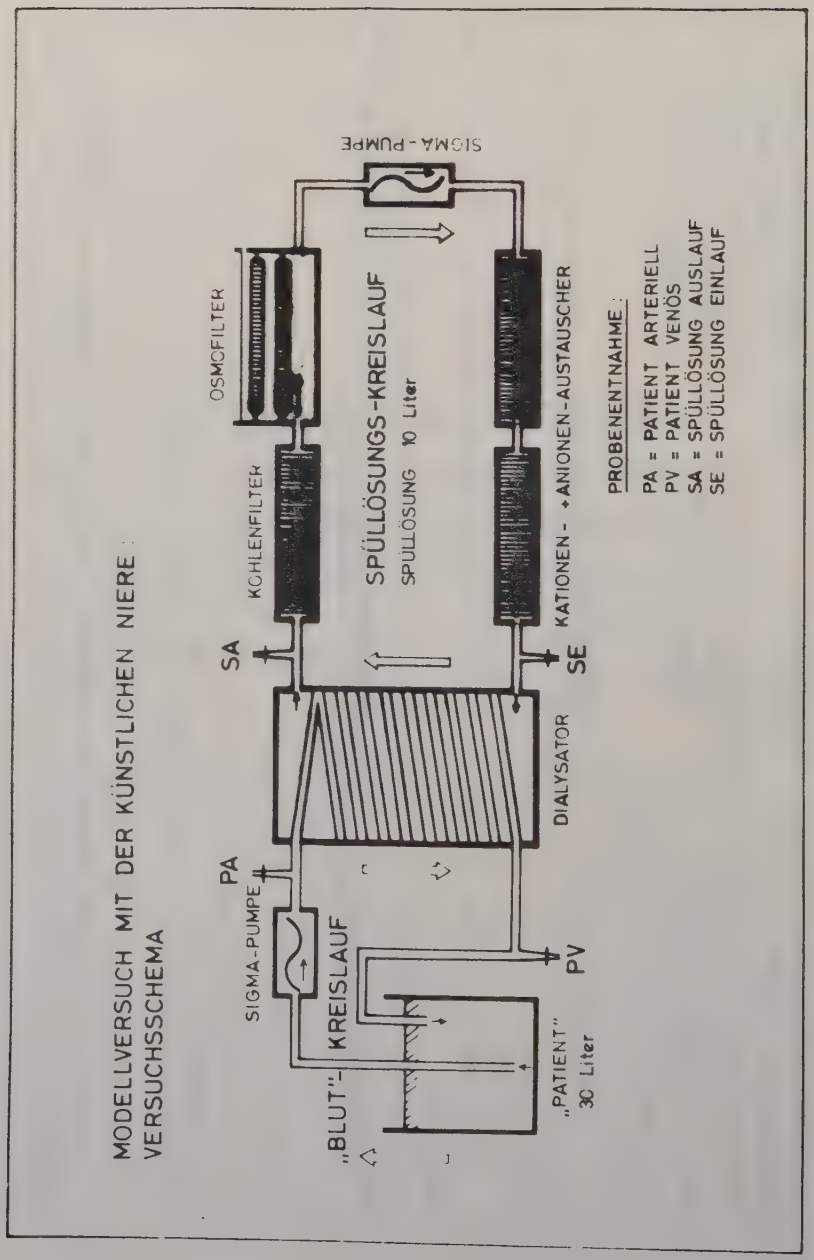

ANIONEN-AUSTAUSCH: Cl⁻ - HCO3⁻ - MISCHFORM.
DOWEX 2 X 4, 37 °C
PRÜFLÖSUNG: PHOSPHAT: 10 mval/l
Cl⁻, HCO3⁻ : variiert
Cl⁻ : 125 mval/l
HCO3⁻ : 10 "
Cl⁻ : 110 mval/l
HCO3⁻ : 25 "
Cl⁻ : 95 mval/l
HCO3⁻ : 45 "
mval/l Cl⁻
120
100
mval/l HCO3⁻
30
10
mval/l PHOSPHAT
10
1
H2O - TOTRAUM
1
1,5
0,5
1
1,5
0,5
1
1,5

Anlage 7b

Die Kurven zeigen die Konzentrationsniveaus für Chlor, Bikarbonat und Phosphat in der perfundierten Prüflösung bei Ausgangskonzentrationen in der Prüflösung von Phosphat 2 mval, Chlor 125, 11o, 95 mval, Bikarbonat 1o, 25 und 45 mval.


ANIONEN-AUSTAUSCH: Cl⁻-HCO₃⁻-MISCHFORM.
DOWEX 2 X 4 , 37°C
PRÜFLÖSUNG: PHOSPHAT: 2 mval/l
Cl⁻, HCO₃⁻: variiert
Cl⁻ : 125 mval/l
HCO₃⁻ : 10 " /l
Cl⁻ : 110 mval/l
HCO₃⁻ : 25 " /l
Cl⁻ : 95 mval/l
HCO₃⁻ : 45 " /l
mval/l Cl⁻
120
100
AK
AUSGANGSKONZENTRATION = AK
mval/l HCO₃⁻
30
10
PHOSPHAT
2
1
VOLUMEN [l]
H₂O-TOTRAUM
0,5
1
1,5

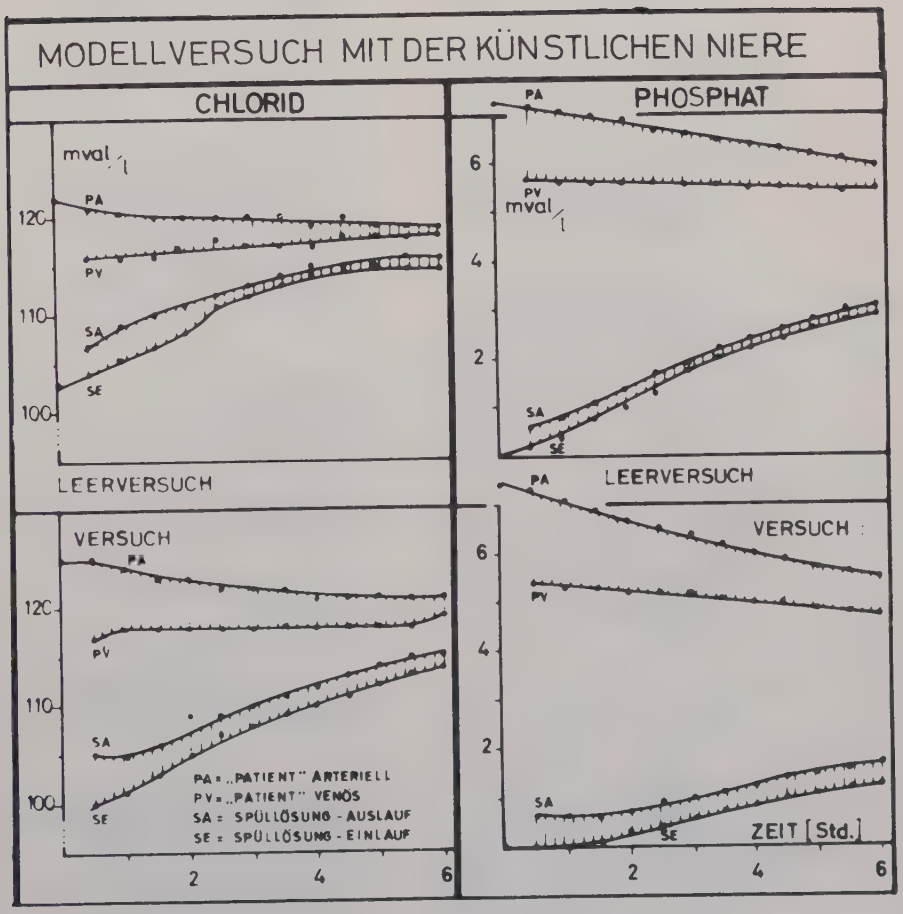
Anlage 8


MODELLVERSUCH MIT DER KÜNSTLICHEN NIERE
VERSUCHSSCHEMA
SIGMA-PUMPE
OSMOFILTER
KOHLENFILTER
SPÜLLÖSUNGS-KREISLAUF
SPÜLLÖSUNG 10 Liter
KATIONEN- + ANIONEN-AUSTAUSCHER
DIALYSATOR
SA
SE
PA
PV
„BLUT"-KREISLAUF
„PATIENT" 30 Liter
PROBENENTNAHME:
PA = PATIENT ARTERIELL
PV = PATIENT VENÖS
SA = SPÜLLÖSUNG AUSLAUF
SE = SPÜLLÖSUNG EINLAUF

Anlage 9

Modellversuch mit der künstlichen Niere.
Die Kurven stellen die Konzentrationsverläufe gegen die Zeit für Chlor und Phosphat dar, die sich an den einzelnen Meßpunkten entsprechend Anlage 8 ergeben. P entspricht somit dem simulierten Patientenkreislauf mit "arterieller und venöser" Probenentnahme. S sind Proben aus dem Spüllösungskreislauf vor und nach Passage der künstlichen Niere. Beim Leerversuch waren keine Ionenaustauscher in den Spüllösungskreislauf eingeschaltet.

Anlage 9


MODELLVERSUCH MIT DER KÜNSTLICHEN NIERE
CHLORID
mval/l
PA
PV
SA
SE
120
110
100
LEERVERSUCH
VERSUCH
PA = „PATIENT" ARTERIELL
PV = „PATIENT" VENÖS
SA = SPÜLLÖSUNG - AUSLAUF
SE = SPÜLLÖSUNG - EINLAUF
2
4
6
PHOSPHAT
mval/l
6
4
2
LEERVERSUCH
VERSUCH
ZEIT [Std.]

IX. LITERATUR

(1) ABBOT, W.E. and SHEA, P.
Treatment of temporary renal insufficiency (uremia) by peritoneal lavage.
Amer.J.med.Sci. 211, 312, 1946

(2) ABEL, J.J., ROWNTREE, L.G. and TURNER, B.E.
On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis.
J.Pharmacol. 5, 275, 1913/14

(3) ALWALL, N.
On the artificial kidney:
I. Apparatus for dialysis of the blood in vivo.
Acta med.scand. 128, 317, 1947

(4) ALWALL, N. and NORVIIT, L.
On the artificial kidney:
II. The effectivity of the apparatus.
Acta med.scand.Suppl. 196, 25o, 1947

(5) BERKOWITZ, H. and BLUEMLE, L.W. jr.
Electrodialysis: Concept and preliminary studies of its applications to blood.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 8, 197, 1962

(6) BERKOWITZ, H. and BLUEMLE, L.W. jr.
Electrodialysis of blood: some problems and approaches to their solution.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 9, 97, 1963

(7) BONANOME, A.
Presupposti biochimici per l'uso di un novo tipo di resina a scambio cationico nella emodepurazione ureica.
Laz.int.Med.Chir. 4o, 1955 (zit. n. 44)

(8) BRÖNNIMANN, R. and PINI, S.
Construction of an artificial kidney based on the physico-chemical properties of the exchange resins.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 1, 16, 1955/56

(9) CHAUDRY, N.C., JUGGI, J.S. and SINGH, I.D.
Removal of excessive ammonium from artificial serum by passage over cation exchange resins.
Lancet 1962/I, 1262

(1o) CHING, N.P., NEALON, T.F. jr. and GIBBON, J.H.
An extracorporeal device for hepatic coma.
J.amer.med.Ass. 183, 35o, 1963

(11) DE MARCHI, A. et BRÖNNIMANN, R.
Construction d'un rein artificiel basé sur les propriétés physicochimiques des résins synthétiques.
Helvet.chir.Acta 18, 133, 1951

(12) DÉSI, I., FEHÉR, E., SZOLD, A., WEISZ, P. und KADAS, Th.
Untersuchungen der Toxizität des mit Ionenaustauschern behandelten uraemischen Blutes.
Zschr.inn.Med.(Leipzig) 12, 1127, 1957

(13) DORFNER, K.
Ionenaustauscher. Eigenschaften und Anwendungen.
Walter de Gruyter Verlag Berlin, 1963

(14) DOOLAN, P.D., MURPHY, W.P. jr., WIGGINS, R.A., CARTER, N.W., DOOPER, W.D., WATTEN, R.H. and ALPERN, E.I.
An evaluation of intermittent peritoneal lavage.
Amer.J.Med. 26, 831, 1959

(15) FRANK, H.A., SELIGMAN, A.M. and FINE, J.H.
Treatment of uremia after acute renal failure by peritoneal irrigation.
J.amer.med.Ass. 130, 703, 1946

(16) FINE, J.H., FRANK, H.A. and SELIGMAN, A.M.
The treatment of acute renal failure by peritoneal irrigation.
Ann.Surg. 124, 857, 1946

(17) GAGLIARDI, L.
Quad.Clin.Ostetrica e Ginecologica 8, 10, 1953 (zit.n. 44)

(18) GANTER, G.
Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse.
Münch.med.Wschr. 7o, 1478, 1923

(19) HAAS, G.
Dialysieren des strömenden Blutes am Lebenden.
Klin.Wschr. 2, 1888, 1923

(2o) HAAS, G.
Versuche der Blutauswaschung am Lebenden mit Hilfe der Dialyse.
Klin.Wschr. 4, 13, 1925

(21) HELFERICH, H.
Ionenaustauscher. Band I.: Grundlagen, Struktur, Herstellung, Theorie.
Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstraße, 1959

(22) HEUSSER, H. und WERDER, H.
Untersuchungen über Peritonealdialyse.
Bruns Beitr.klin.Chir. 141, 38, 1927

(23) JUTZLER, G.A., WILLEIT, A.I. und FARK, M.M.
Indikationen und Ergebnisse der Dialysebehandlung.
Tägl.prax. 8, 33-43, 1967

(24) KESSLER, B.S., LIEBLER, J R., ABRAHAM, J.T. and SUSS, M.
Reduction of hyperkalemia by circulating blood through an cation exchange resin.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 84, 5o8, 1953

(25) KIMOTO, S.
The artificial liver. Experiments and clinical applications.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 5, 1o2, 1959

(26) KISSACK, A.S. jr.
Diskussionsbemerkungen.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 7, 8, 1961

(27) KISSACK, A.S. jr., GLIEDMAN, M.L. and KARLSON, K.E.
Studies with ion exchange resins.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 8, 219, 1962

(28) KISSACK, A.S. jr., GLIEDMAN, M.L., BIALA, H., LERNER, B. and KARLSON, K.E.
Modification of ion exchange resins for use in extra-corporeal circuits.
Surgery 53, 253, 1963

(29) KOLFF, W.J. and BERK. H.T.J.
Artificial kidney. Dialyzer with great area.
Geneesk.Tids. 5, 21, 1943

(3o) LIM, R.K.S. and NECHELESS, R.
Demonstration of a gastric secretory excitant in circulating blood by vivodialysis.
Proc.Soc.exp.Biol. (NY) 24, 197, 1926

(31) MAXWELL, M.H., ROCKNEY, R.E. and KLEEMAN, Ch.R.
Peritoneal dialysis. I. Technique and application.
J.amer.med.Ass. 176, 917, 1959

(32) McCAUGHAN, J.S. jr.
A combined dialysis-ion exchange resin unit.
Surgery 56, 75o, 1964

(33) McLAUGHLIN, E.D., NEALON, T.F.jr. and GIBBON, J.H.
A cation exchange artificial kidney.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 5, 8, 1959

(34) MOELLER, D.C.
Unsere Erfahrungen bei Blutdialysen.
Verh.deutsch.Ges.inn. Med. 1954

(35) MOORE, R.J., LEHMAN, T.H. and HODGES, C.V.
Treatment of acute hyperkalemia utilizing extracorporeal perfusion of blood through cation exchange resin columns.
Surg.Gynec.Obstet. 112, 67, 1961

(36) MUIRHEAD, E.E. and REID, A.F.
A resin artificial kidney.
J.Lab.clin.Med. 33, 841, 1948

(37) MURRAY, G., DELORME, E. and THOMAS, N.
Development of an artificial kidney. Experimental and clinical experience.
Arch.Surg. 55, 5o5, 1947

(38) NEALON, T.F. jr. and CHING, N.

An extracorporeal device to lower blood ammonia levels in hepatic coma.

Trans.amer.Soc.art.int. Org. 8, 226, 1962

(39) NECHELESS, R.

Über Dialysieren des strömenden Blutes am Lebenden.

Klin.Wschr. 2, 1257, 1923

(4o) PUTNAM, T.J.

The living peritoneum as a dialyzing membrane.

Amer.J.Physiol. 63, 547, 1922/23

(41) RICHTERING, I. und WOLF, H.

Die Behandlung des Coma hepaticum mit Ionenaustauscherperfusion.

Med.Klin. 59, 578, 1964

(42) SCHECHTER, D.C., NEALON, T.F. jr. and GIBBON, J.H. jr.

A simple extracorporeal device for reducing elevated blood ammonia levels.

Surgery 44, 892, 1958

(43) SKEGGS, L.T. jr. and LEONARD, J.R.

Studies on an artificial kidney. Preliminary results with a new type of continuous dialyzer.

Science 1o8, 212, 1948

(44) SORRENTINO, F.
L'empli des résines a échange ionique comme rein artificiel.
J.Urol.méd.chir. 62, 125, 1956

(45) STARLING, E.H. and TUBBY, A.H.
On absorption from and secretion into the serous cavities.
J.Physiol.16, 14o, 1894

(46) THALHIMER, W.
Experimental exchange transfusion for reducing azotemia. Use of artificial kidney for this purpose.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 37, 641, 1938

(47) VECCHIETTI, G.
La transfusione crociata.
Quad.Clin.Ost.Gin.4, 251, 1948

(48) WEGNER, G.
Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotomie.
Arch.klin.Chir. 2o, 51, 1877

(49) WOLFF, H.P.
Die Therapie mit Kationenaustauschern im Lichte fünfjähriger Erfahrung.
Klin.Wschr. 32, 761, 1954

(5o) ZINSSER, H.H. and COHEN, A.B.
The capacity of resins to simulate chemical processing by the kidney.
Trans.amer.Soc.art.int. Org. 1, 19, 1955/56

Zunächst möchte ich Herrn Professor
Dr. med. G.A. Jutzler für die Überlassung des Themas sowie für zahlreiche wichtige Hinweise und die vielfältige Unterstützung bei den experimentellen Arbeiten danken.

Dank schulde ich auch Herrn Privatdozent Dr.rer.nat. H.E. Keller, dessen Kritik zu ständiger Überprüfung der Experimente zwang und die Anregung zur Lösung zahlreicher Probleme gab.

Lebenslauf

Am 3. 2. 1941 wurde ich als zweites von drei Kindern des Amtsgerichtsdirektors Franz Dyckmans und seiner Ehefrau Klara, geb. Schmidtmann, in Kaiserslautern geboren.

Meine Schulzeit begann ich 1947 in der Volksschule in Kaiserslautern, wechselte 1952 auf das dortige Humanistische Gymnasium über und legte dort 1962 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich bis zum Vorphysikum in Saarbrücken, danach drei Semester in Würzburg, wo ich das Physikum ablegte. Danach studierte ich ein Semester in Wien. Die restlichen fünf klinischen Semester absolvierte ich in Homburg und schloß dort 1967 das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an den Universitätskliniken in Homburg, davon nacheinander 1o Monate in der Pathologie, 4 Monate Chirurgie, 8 Monate Innere.
Seit Januar 197o bin ich Assistent der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Homburg/Saar.